



*TFW*

427.053-1

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

-----x  
In re application of: :  
Christophe Moinet, et al. : Group: 1626  
Serial No.: 10/615,481 :  
Filed: 07/08/2003 :  
For: DERIVATIVES .. USE :

-----x  
May 9, 2006

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

S i r :

With respect to the above-captioned application, applicant  
claims the priority of the attached application as provided by  
35 U.S.C. 119.

Respectfully submitted,  
Hedman and Costigan

*Charles A. Muserlian*  
\_\_\_\_\_  
Charles A. Muserlian #19,683  
Attorney for Applicants  
1185 Avenue of the Americas  
New York, NY 10036  
(212) 302 8989

Certified Priority Document Enclosed:

France 99/09496 July 22, 1999

**BEST AVAILABLE COPY**

CAM:mlp

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



"EXPRESS MAIL" Mailing Label Number: May 9, 2006

Date of Deposit ED 555616453 US

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service "EXPRESS MAIL POST OFFICE TO ADDRESSEE" Service under 37 CFR 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Commissioner for Patents, P O Box 1450 Alexandria, VA 22313-1450.

Marie-Louise Pinset  
Marie-Louise Pinset

BEST AVAILABLE COPY

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 16 NOV. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M+leuc', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : (1) 42.94.52.52 Télécopie : (1) 42.93.59.30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **22 JUIL 1999**  
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **9909496**  
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75 INPI PARIS**  
DATE DE DÉPÔT **22 JUIL. 1999**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Monsieur André Bourgouin  
BEAUFOR IPSEN - S.C.A.F.  
Direction de la Propriété Industrielle  
42 rue du Docteur Blanche  
75016 PARIS

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

demande initiale

☐ brevet d'invention

n° du pouvoir permanent LC 041 références du correspondant RS CAS 283-AB/DD 01 44 30 43 43 téléphone

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

*Dérivés de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles, leurs procédés de préparation et leur utilisation thérapeutique.*

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN 3.0.8.1.9.7.1.8.5 code APE-NAF 7.4.1.J

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

**SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS  
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)**

Forme juridique

*Société Anonyme à  
Directoire et Conseil  
de Surveillance*

Nationalité (s) *Française*

Adresse (s) complète (s)

*51/53 rue du Docteur Blanche  
75016 PARIS*

Pays

**FRANCE**

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐

requis pour la 1ère fois

☐

requis antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

*A. BOURGOUIN, mandataire*

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

*[Signature]*

**Division Administrative des Brevets**

**DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR**

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

N° d'enregistrement national

9909496

**Titre de l'invention :** Dérivés de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles,  
leurs procédés de préparation et leur utilisation  
thérapeutique

**Le (s) soussigné (s)** SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS  
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)

**désigne (nt) en tant qu'inventeur (s)** (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom  
patronymique) :

1) MOINET Christophe

-----  
148 rue d'Aulnay  
92290 Chatenay Malabry  
FRANCE

2) SACKUR Carole

-----  
16 rue Michel le Comte  
75003 Paris  
FRANCE

3) THURIEAU Christophe

-----  
84 avenue Kléber  
75016 Paris  
FRANCE

**NOTA :** A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient  
(société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

Paris, le 13 Juillet 1999



A. BOURGOUIN, mandataire

**DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS**

[illegible]

## Dérivés de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles, leurs procédés de préparation et leur utilisation thérapeutique

La présente demande a pour objet de nouveaux dérivés de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles et leurs procédés de préparation. Ces produits ont une bonne affinité avec certains sous-types de récepteurs de la somatostatine et présentent donc d'intéressantes propriétés pharmacologiques. L'invention concerne également ces mêmes produits en tant que médicaments, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

La somatostatine (SST) est un tétradécapeptide cyclique qui a été isolé pour la première fois de l'hypothalamus en tant que substance inhibitrice de l'hormone de croissance (Brazeau P. et al., *Science* 1973, **179**, 77-79). Elle intervient également en tant que neurotransmetteur dans le cerveau (Reisine T. et al., *Neuroscience* 1995, **67**, 777-790 ; Reisine et al., *Endocrinology* 1995, **16**, 427-442). Le clonage moléculaire a permis de montrer que la bioactivité de la somatostatine dépend directement d'une famille de cinq récepteurs liés à la membrane.

L'hétérogénéité des fonctions biologiques de la somatostatine a conduit à des études pour essayer d'identifier les relations structure-activité des analogues peptidiques sur les récepteurs de la somatostatine, ce qui a amené la découverte de 5 sous-types de récepteurs (Yamada et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **89**, 251-255, 1992 ; Raynor, K. et al., *Mol. Pharmacol.*, **44**, 385-392, 1993). Les rôles fonctionnels de ces récepteurs sont actuellement activement étudiés. Les affinités avec les différents sous-types de récepteurs de la somatostatine ont été associés au traitement des désordres / maladies suivants. L'activation des sous-types 2 et 5 a été associée à la suppression de l'hormone de croissance (GH) et plus particulièrement à celle des adénomes sécrétant GH (acromégalie) et de ceux sécrétant l'hormone TSH. L'activation du sous-type 2 mais pas du sous-type 5 a été associée au traitement des adénomes sécrétant la prolactine. D'autres indications associées avec l'activation des sous-types de récepteurs de la somatostatine sont la resténose, l'inhibition de la sécrétion d'insuline et/ou de glucagon et en particulier le diabète mellitus, l'hyperlipidémie, l'insensibilité à l'insuline, le Syndrome X,

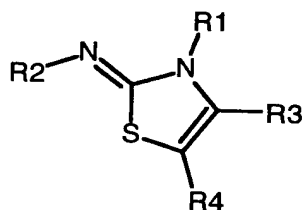
l'angiopathie, la rétinopathie proliférative, le phénomène de Dawn et la néphropathie; l'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique et en particulier les ulcères peptiques, les fistules entérocutanées et pancréaticocutanées, le syndrome du colon irritable, le syndrome de Dumping, le syndrome des diarrhées aqueuses, les diarrhées reliées au SIDA, les diarrhées induites par la chimiothérapie, la pancréatite aiguë ou chronique et les tumeurs gastrointestinales sécrétrices; le traitement du cancer comme les hépatomes; l'inhibition de l'angiogénèse, le traitement des désordres inflammatoires comme l'arthrite; le rejet chronique des allogreffes; l'angioplastie; la prévention des saignements des vaisseaux greffés et des saignements gastrointestinaux. Les agonistes de la somatostatine peuvent aussi être utilisés pour diminuer le poids d'un patient.

Parmi les désordres pathologiques associés à la somatostatine (Moreau J.P. et al., *Life Sciences*, 1987, **40**, 419 ; Harris A.G. et al., *The European Journal of Medicine*, 1993, **2**, 97-105), on peut donc citer par exemple : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulino-dépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, le reflux gastroœsophagien, le reflux gastroduodénal, la pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénal, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et d'autres domaines thérapeutiques comme, par exemple, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'obésité et retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin,

la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis ainsi que la maladie d'Alzheimer. On peut également citer l'ostéoporose.

- 5 La déposante a trouvé que les composés de formule générale (I) décrits ci-après  
présentaient une affinité et une sélectivité pour les récepteurs de la somatostatine. Comme  
la somatostatine et ses analogues peptidiques ont souvent une mauvaise biodisponibilité  
par voie orale et une faible sélectivité (Robinson, C., *Drugs of the Future*, 1994, **19**,  
992; Reubi, J.C. et al., *TIPS*, 1995, **16**, 110), lesdits composés, agonistes ou  
10 antagonistes non-peptidiques de la somatostatine, peuvent être avantageusement utilisés  
pour traiter les états pathologiques ou les maladies tels que présentés ci-dessus et dans  
lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s). De  
manière préférentielle, lesdits composés peuvent être utilisés pour le traitement de  
l'acromégalie, des adénomes hypophysaires ou des tumeurs gastroentéropancréatiques  
15 endocriniennes dont le syndrome carcinoïde.

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale (I)



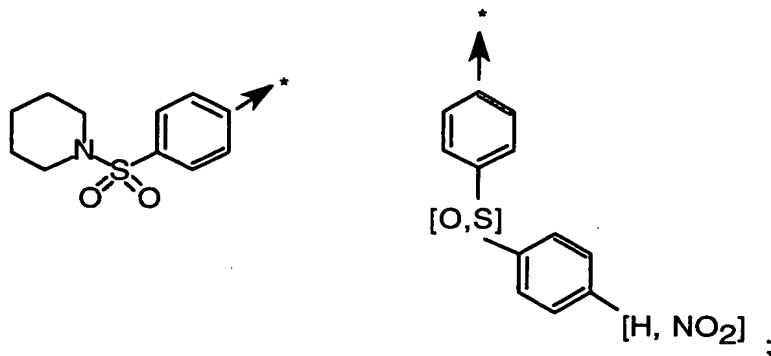
(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle :

- 20 R1 représente un radical amino(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, aminoalkylarylalkyle, aminoalkylcycloalkylalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylalkyle, cyclohexénylalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le radical aryle, bis-arylalkyle, alkoxyalkyle, furanylalkyle ou tétrahydrofuranylalkyle ;

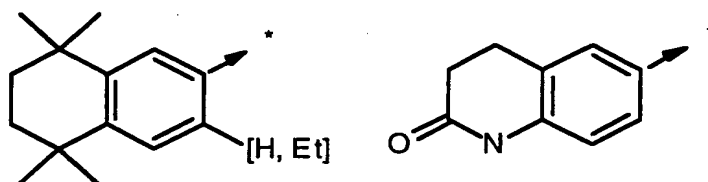
R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

ou bien R2 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R3 représente un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle,

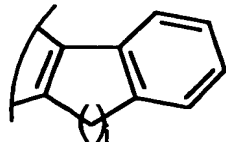
5 ou R3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



ou encore R3 représente un radical -CO-R5 ;

R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;

ou alors le radical  représente un radical de formule générale



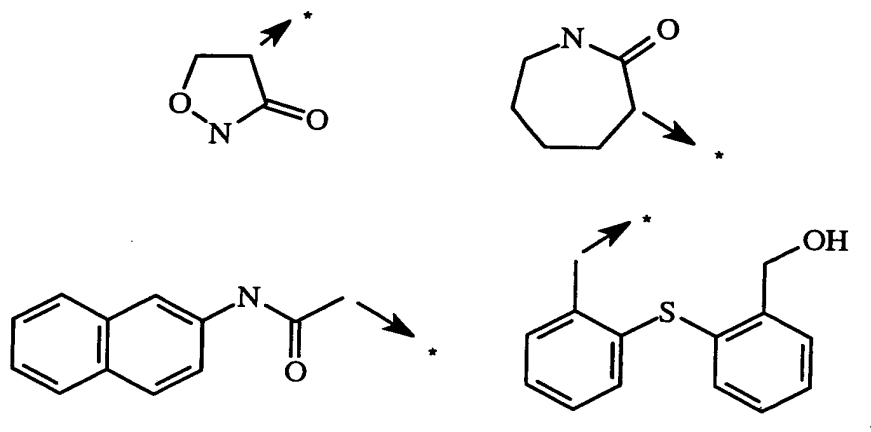
10

dans laquelle i représente un entier de 1 à 3 ;

R5 représente le radical N(R6)(R7) ;

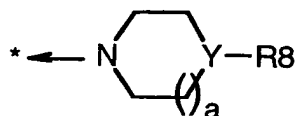
- R6 représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)alkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle, aryloxyalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle, aralkoxyalkyle, arylhydroxyalkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, alkényle, alkynyle, cyclohexényle, cyclohexénylalkyle, alkylthiohydroxyalkyle, cyanoalkyle,
- 5 N-acétamidoalkyle, bis-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, di-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, morpholinoalkyle, pyrrolidinoalkyle, pipéridinoalkyle, N-alkylpyrrolidinoalkyle, oxopyrrolidinoalkyle, tétrahydrofurannylalkyle, N-benzylpyrrolidinoalkyle, N-alkylpipérazinylalkyle, N-benzylpipérazinylalkyle, N-benzylpipéridinylalkyle ou N-alkoxycarbonylpipéridinyle,
- 10 ou R6 représente un radical (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi le groupe composé du radical hydroxy et d'un radical alkyle,

ou bien R6 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R7 représente H ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, mono- ou di-aminoalkyle ou aralkyle ;

- 15 ou encore le radical -N(R6)(R7) représente le radical de formule générale suivante :



dans laquelle :

- R8 représente H, alkyle, hydroxyalkyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle, alkényle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, bis-arylalkyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle,
- 20 hydroxy, arylalkényle,

ou R8 représente  $-X-(CH_2)_b-R9$  ;

R9 représente H ou un radical alkyle, alkoxy, aryloxy, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, morpholinyle, pyrrolidinyle, alkylamino ou N,N'-(alkyl)(aryl)amino ;

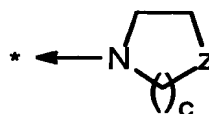
5 X représente CO, CO-NH ou SO<sub>2</sub> ;

Y représente CH ou N ;

a représente 1 ou 2 ;

b représente un entier de 0 à 6 ;

ou le radical N(R6)(R7) représente un radical de formule générale

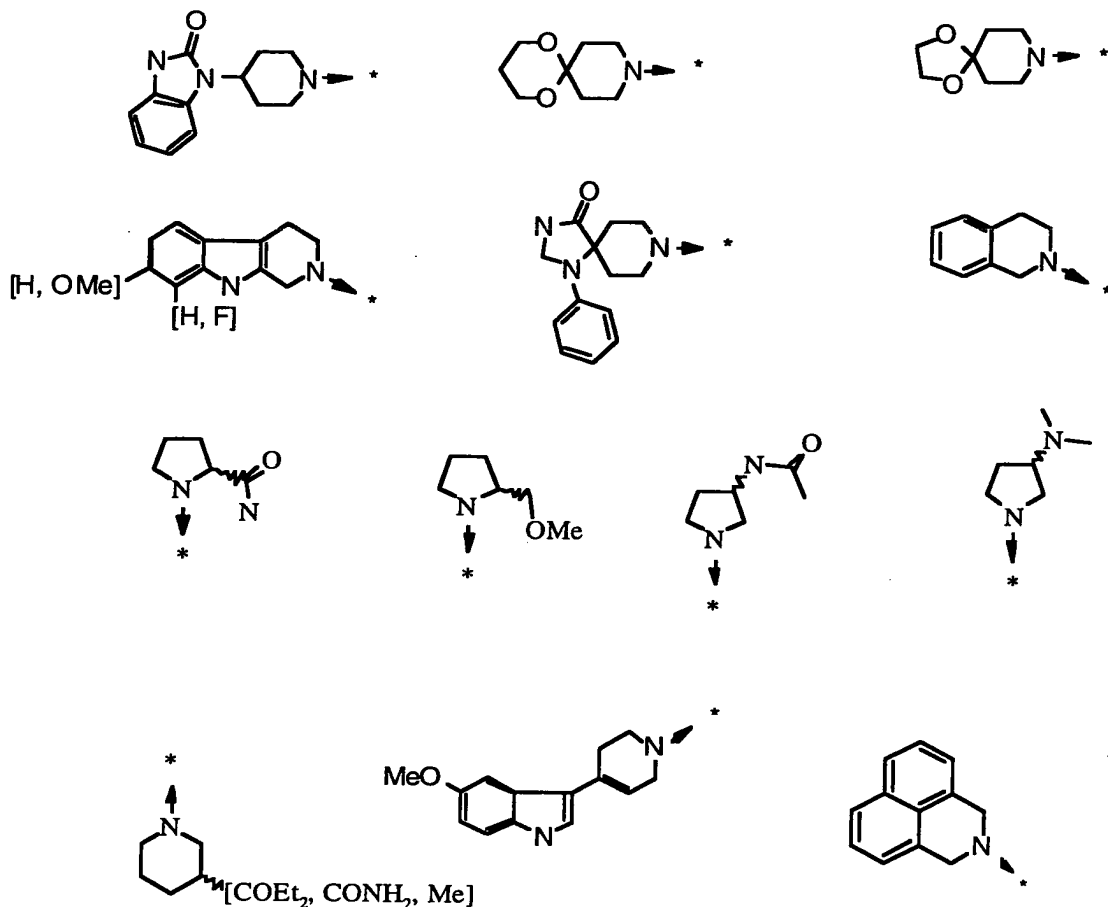


10 dans laquelle :

Z représente CH, O ou S ;

c représente un entier de 0 à 4 ;

ou encore le radical N(R6)(R7) représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



ou les composés de l'invention seront des sels des composés de formule générale (I).

Lorsque les composés de formule générale (I) comprendront des radicaux R1, R2, R3, R4, R6, R8 ou R9 incluant un radical aryle substitué ou aralkyle substitué sur le groupe aryle, lesdits radicaux aryle ou aralkyle seront de préférence tels que :

- Pour R1, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy. Le cas échéant, deux substituants peuvent être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy ou propylène.

- Pour R2, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule). Le radical aryle peut être substitué par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, alkényle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, SO<sub>2</sub>N,

mono- ou di-alkylamino, aminoalkyle, aralkoxy ou aryle. Le cas échéant, deux substituants peuvent être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy, éthylènedioxy ou propylène.

5 - Pour R3, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) (provenant d'un radical aryle ou aralkyle) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être, selon le cas, de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule). Les radicaux aryle ou aralkyle carbocycliques peuvent être substitués de 1 à 5 fois sur le noyau aryle par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, hydroxy, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, mono- ou di-alkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, aralkoxy ou aryle. Le cas échéant, deux substituants peuvent être reliés  
10 entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical alkylènedioxy comptant de 1 à 3 atomes de carbone. Les radicaux aryle ou aralkyle hétérocycliques de R3 peuvent être substitués de 1 à 2 fois sur le noyau par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical  
15 alkyle.

- Pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule). Le radical aryle peut être substitué par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy.

20 - Pour R6, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule). Les substituants éventuels sur les groupes aryle sont choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, haloalkoxy, aryle, aryloxy ou  $\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

25 - Pour R8, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule). Les substituants éventuels sur les groupes aryle sont choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro ou alkylthio.

30 - Pour R9, lorsque le radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule). Les substituants éventuels sur le groupe aryle sont choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, aryle carbocyclique, hydroxy, cyano ou nitro.

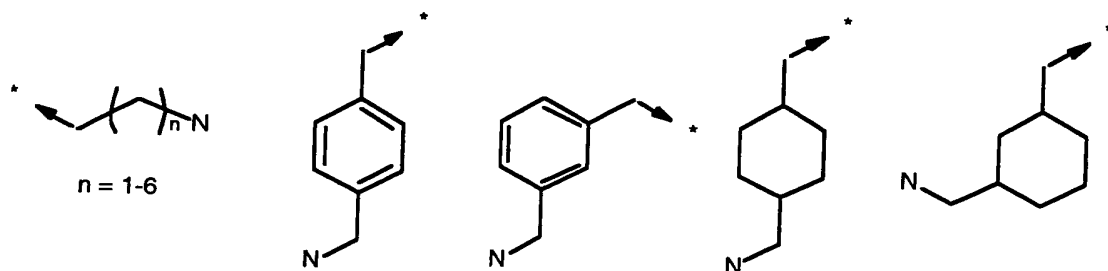
Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone. Par cycloalkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un système monocyclique carboné comptant de 3 à 7 atomes de carbone. Par alkényle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une insaturation (double liaison). Par alkynyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone et présentant au moins une double insaturation (triple liaison). Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend un système carbocyclique ou hétérocyclique comprenant au moins un cycle aromatique, un système étant dit hétérocyclique lorsque l'un au moins des cycles qui le composent comporte un hétéroatome (O, N ou S). Par haloalkyle, on entend un radical alkyle dont au moins l'un des atomes d'hydrogène (et éventuellement tous) est remplacé par un atome halogène.

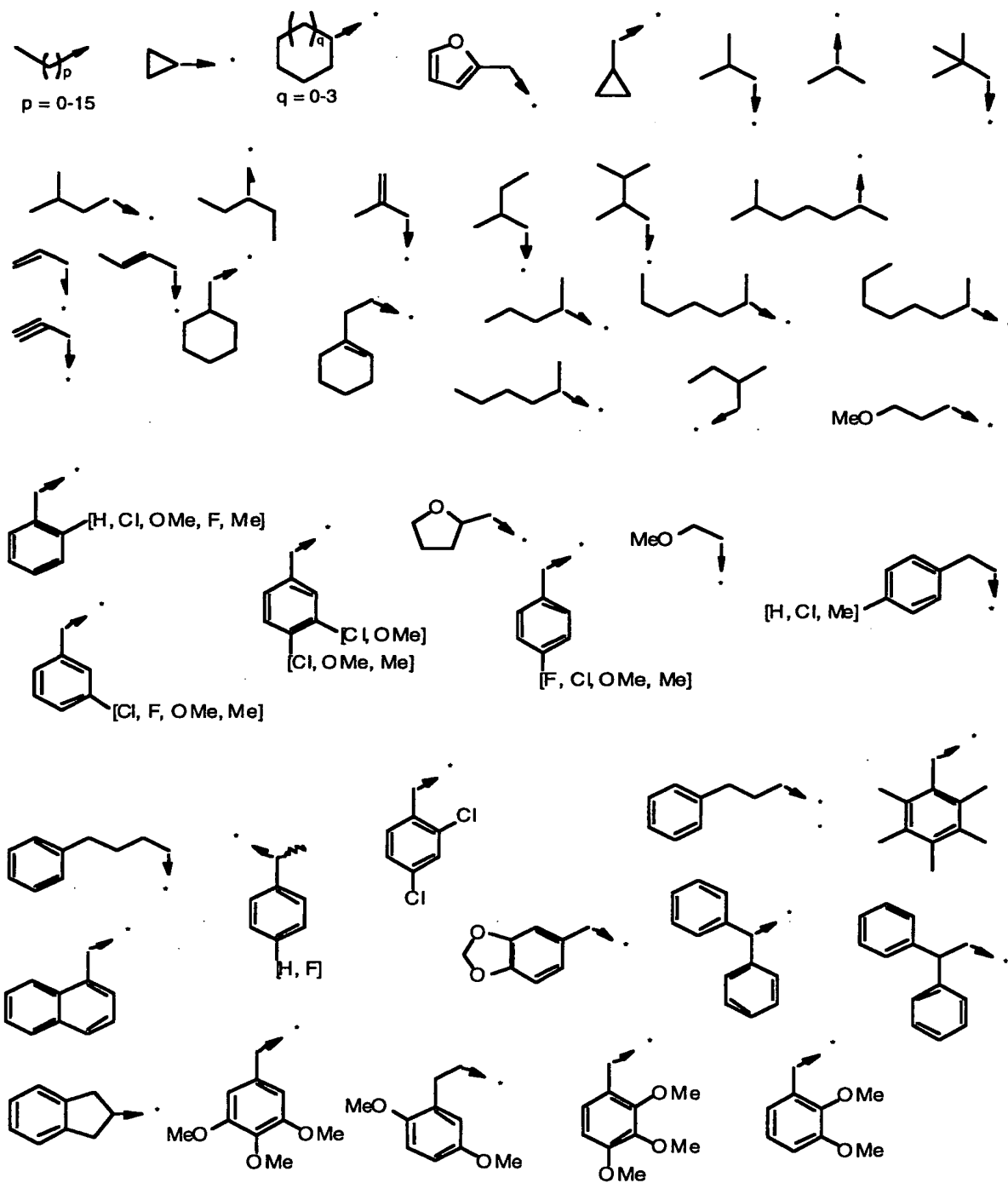
Par radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle et aralkyle, on entend respectivement les radicaux alkylthio, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, aminoalkyle, alkényle, alkynyle et aralkyle dont le radical alkyle a la signification indiquée précédemment.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par cycloalkyle, on entend en particulier les radicaux cyclopropanyle, cyclobutanyle, cyclopentanyle, cyclohexyle et cycloheptanyle. Par aryle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend notamment les radicaux phényle, naphtyle, pyridinyle, furannyle, thiophényle, indanyle, indolyle, imidazolyle, benzofurannyle, benzothiophényle, phtalimidyle. Par aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique, on entend notamment les radicaux benzyle, phényléthyle, phénylpropyle, phénylbutyle, indolylalkyle, phtalimidoalkyle.

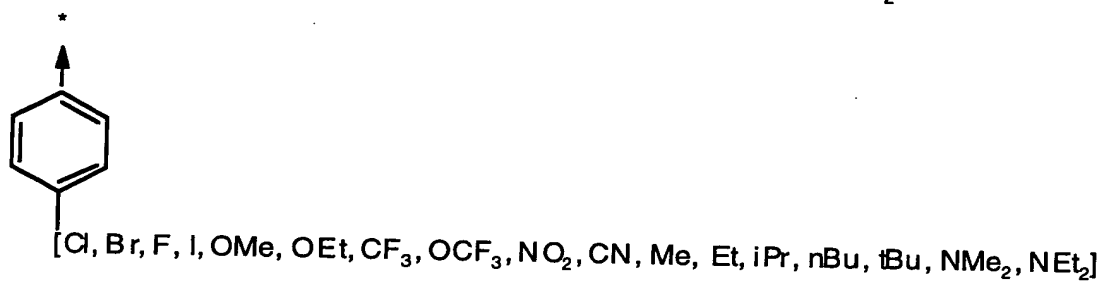
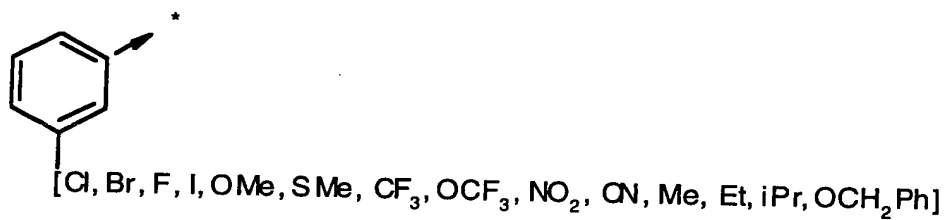
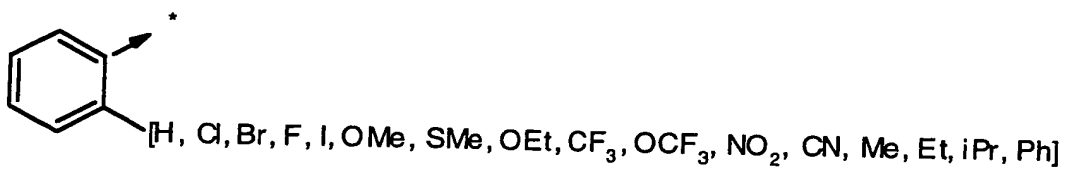
De préférence, les composés de formule générale (I) seront tels que :

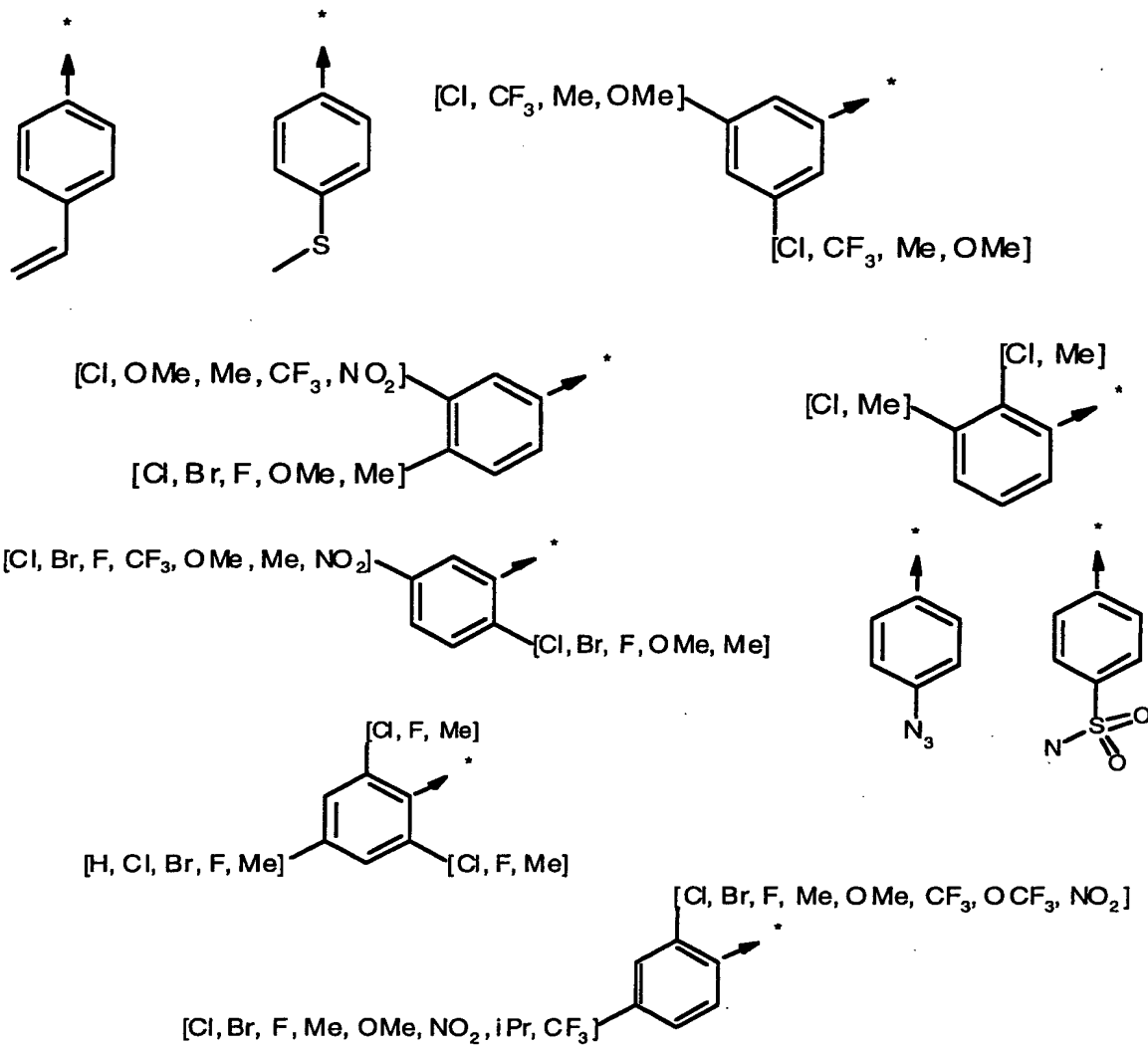
R1 représente l'un des radicaux suivants :





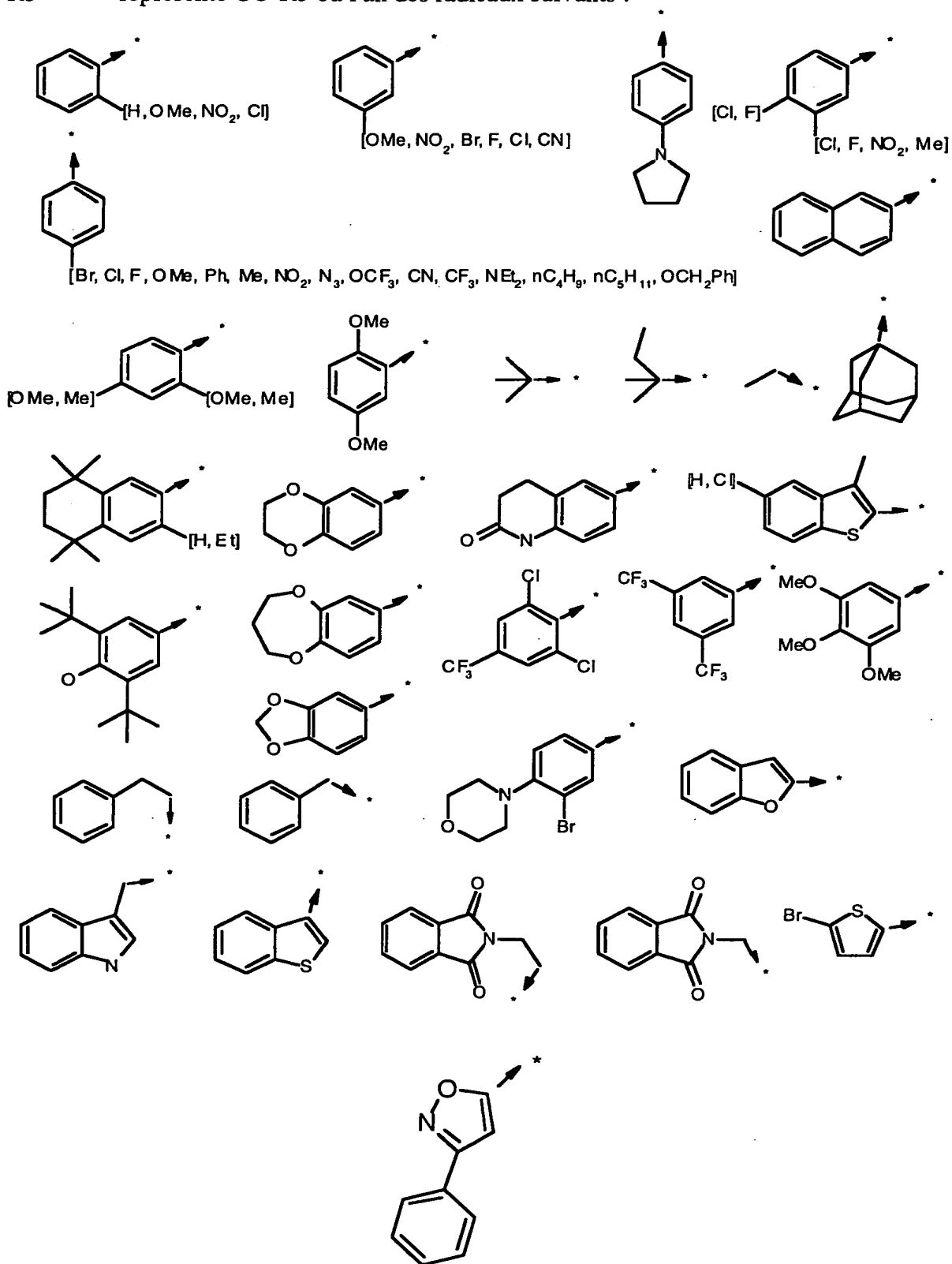
**R2** représente l'un des radicaux suivants :



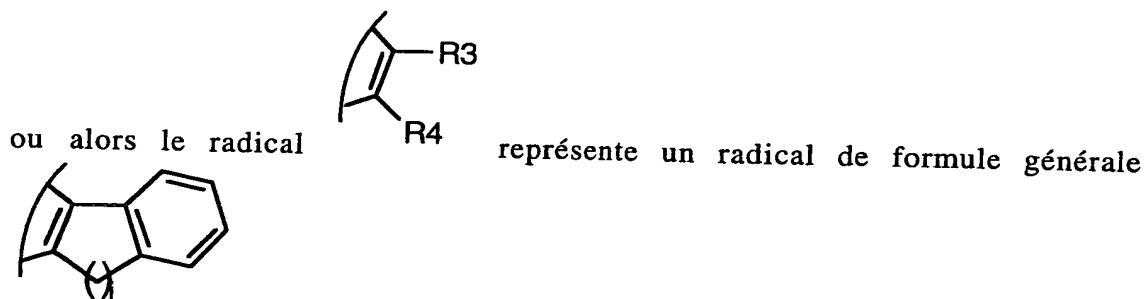




R3

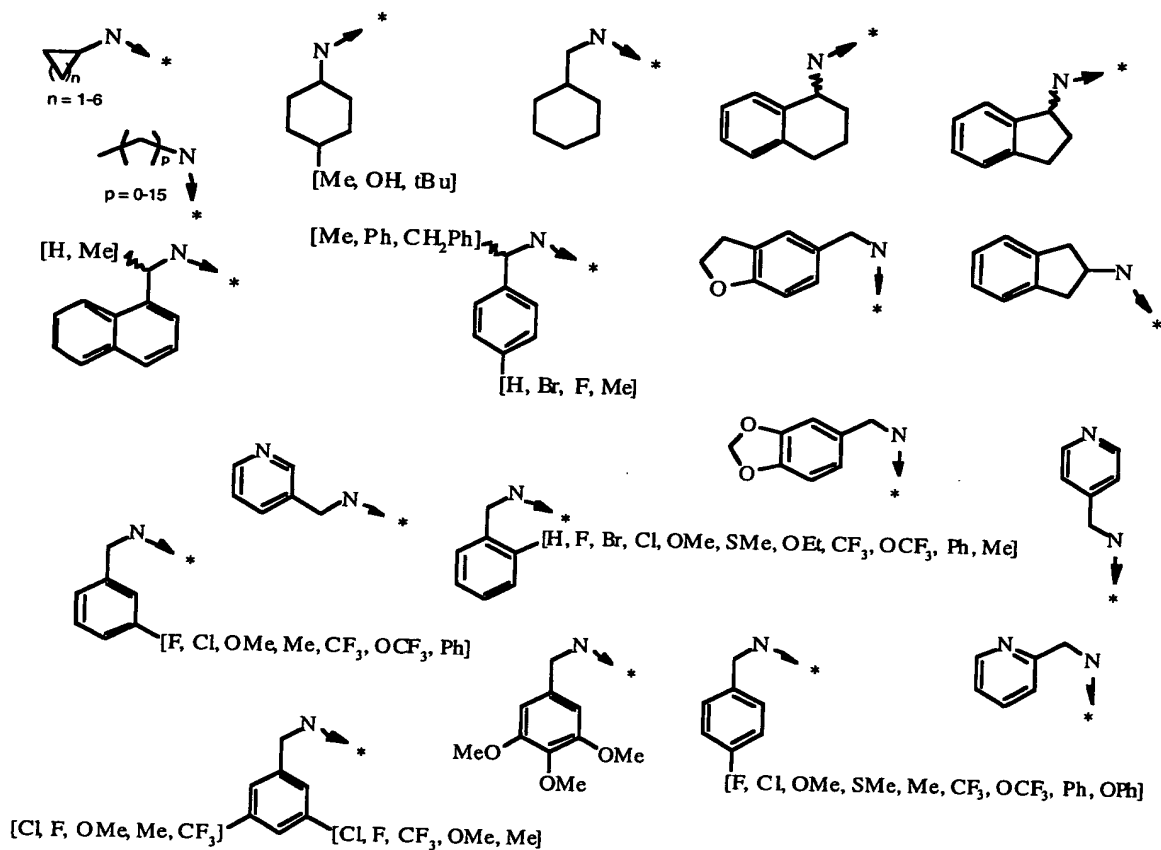


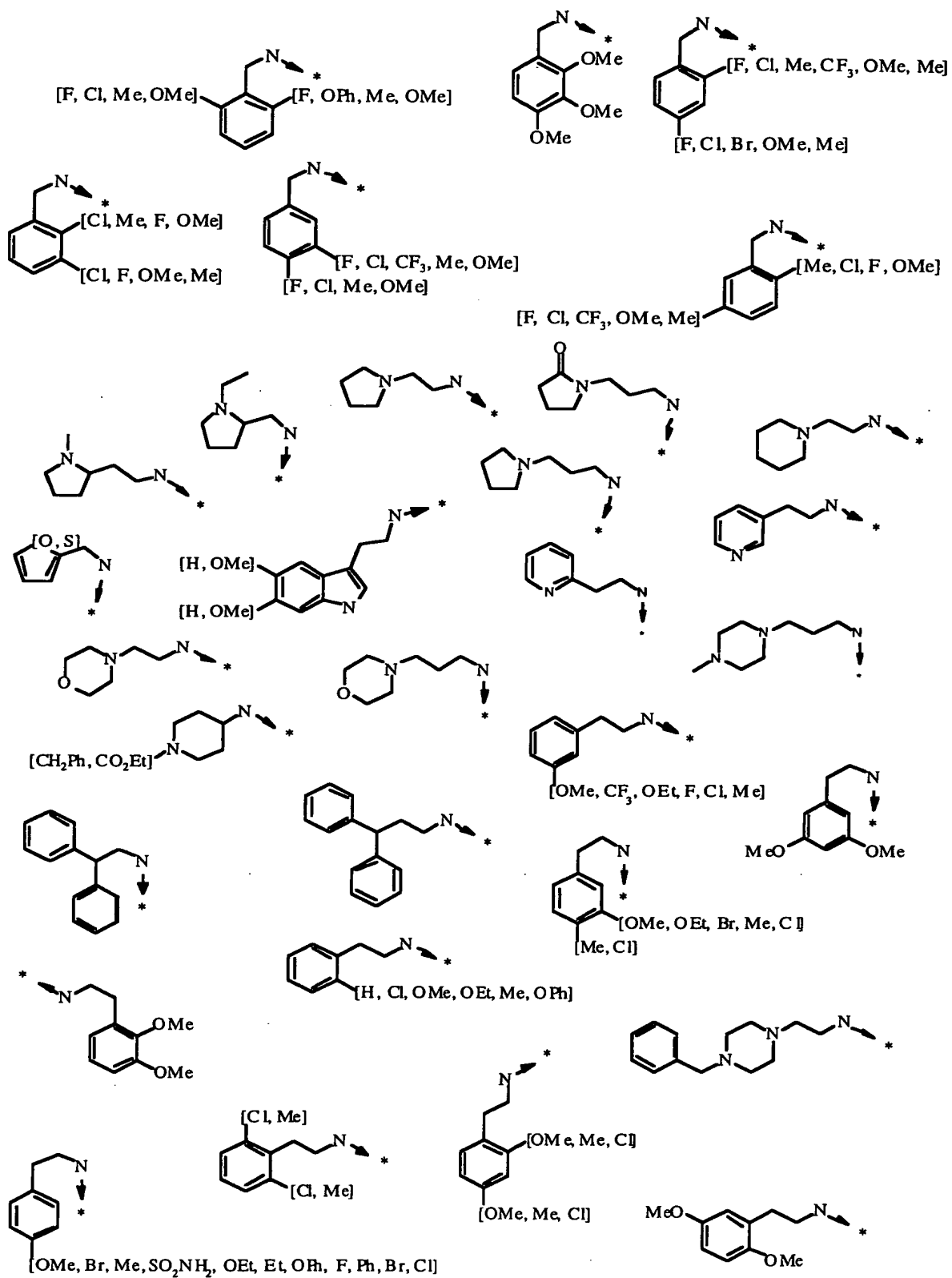
R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;

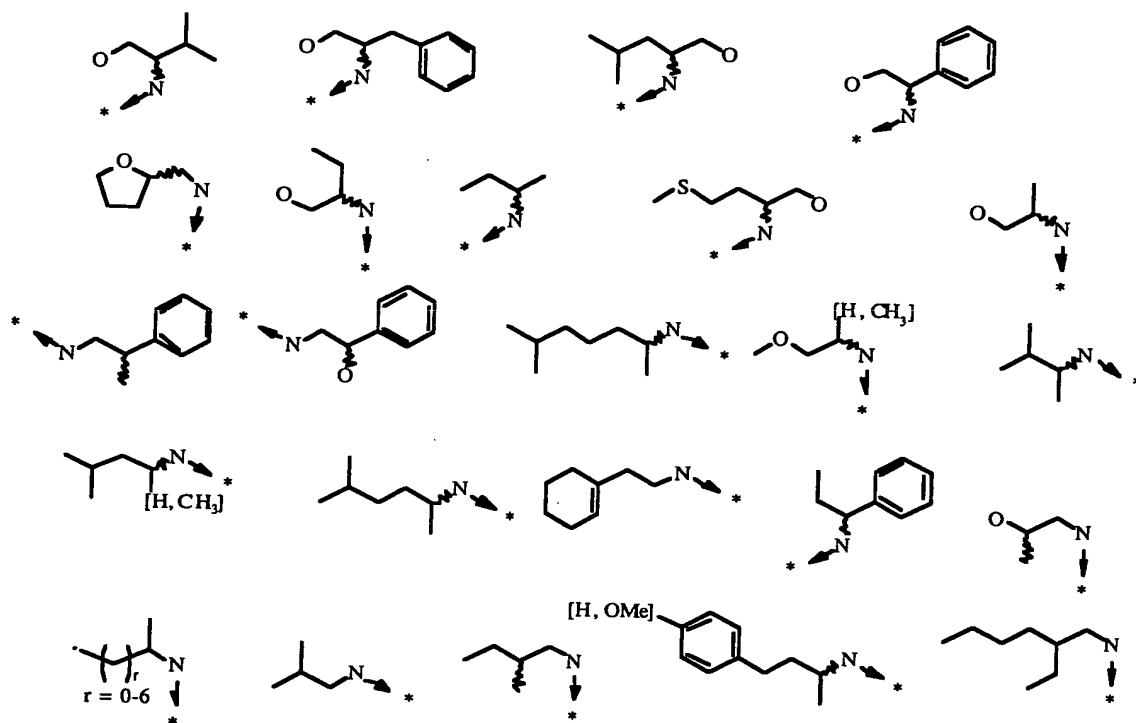


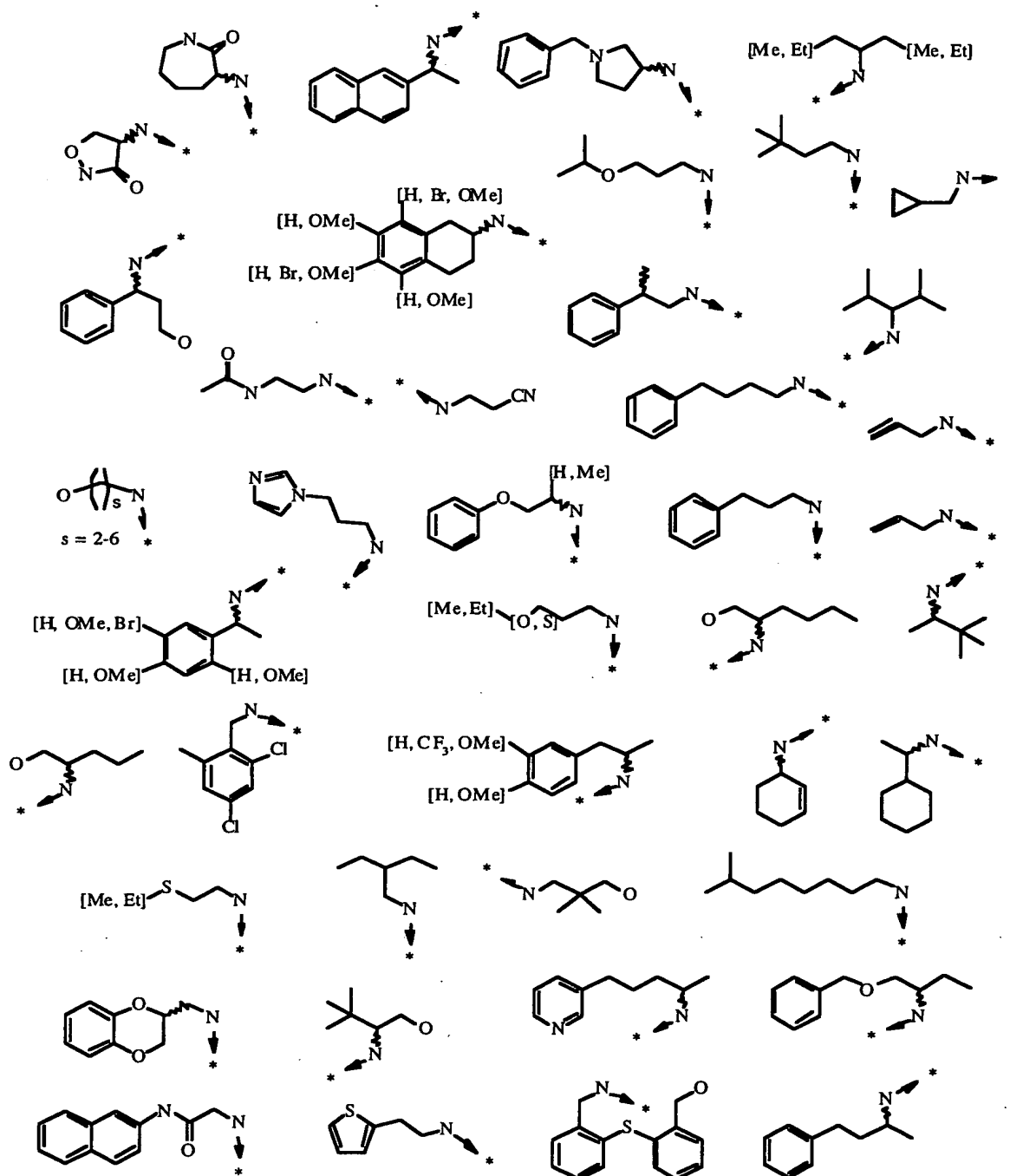
5 dans laquelle i représente un entier de 1 à 3 ;

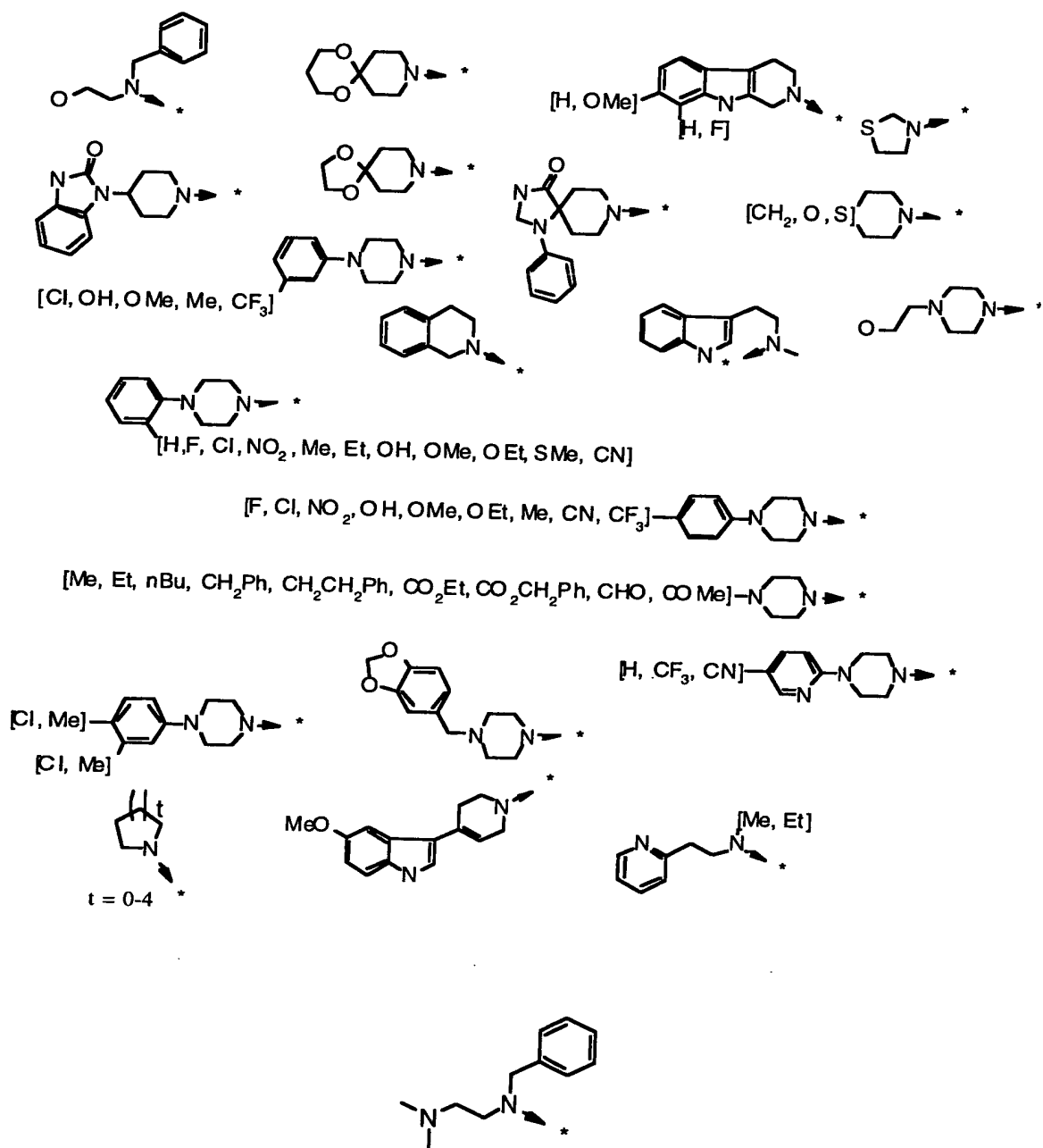
R5 représente l'un des radicaux suivants :

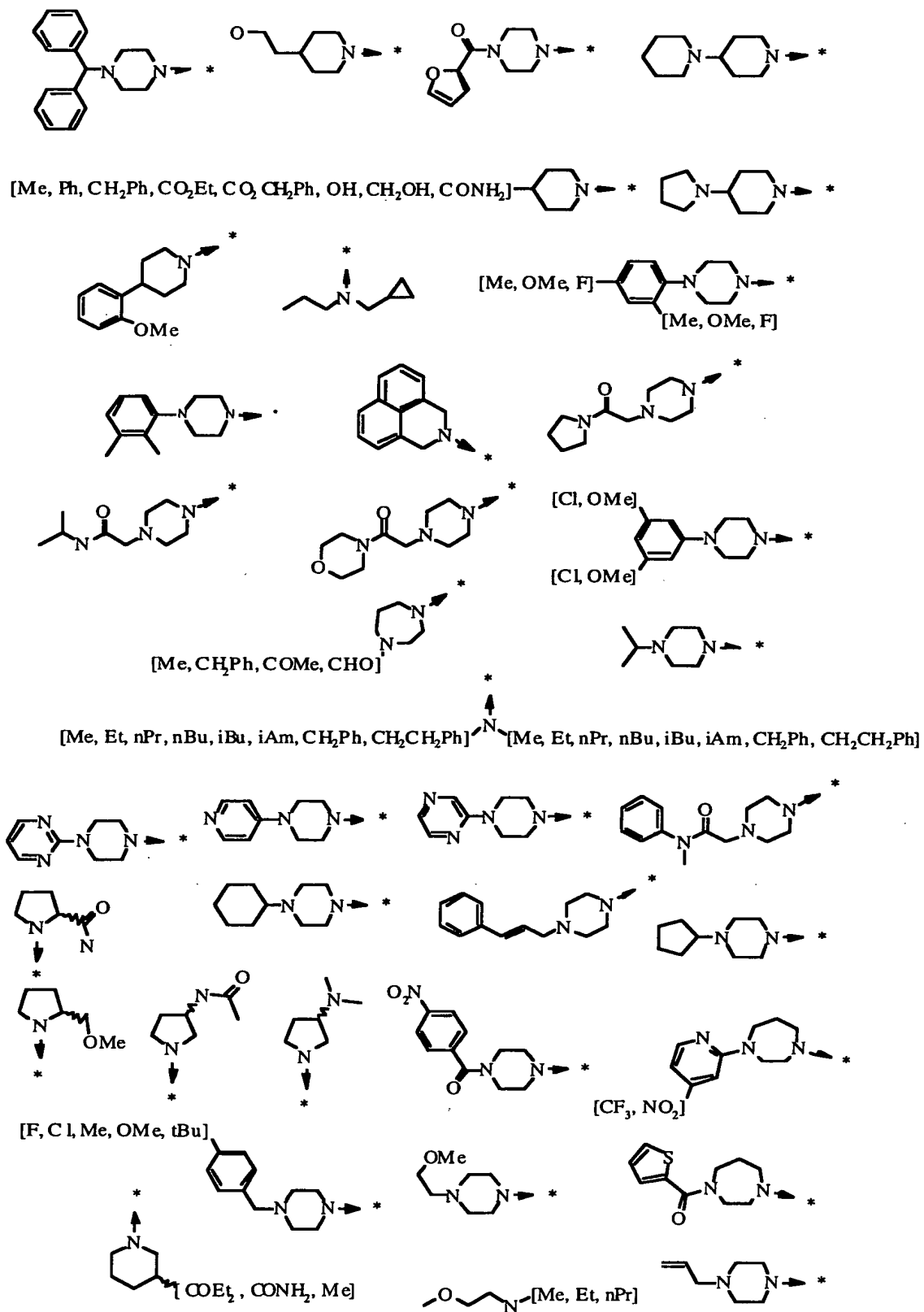


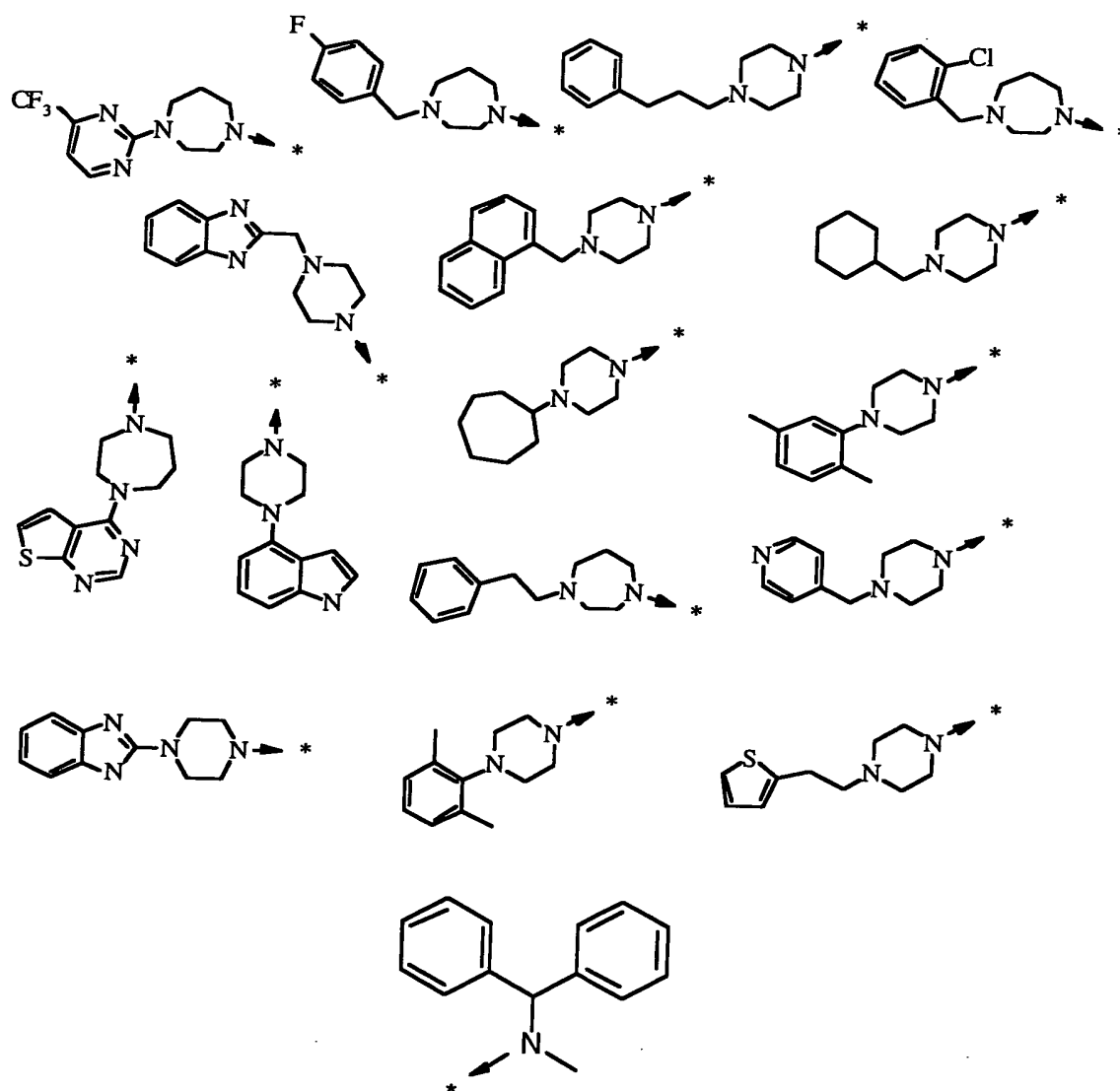








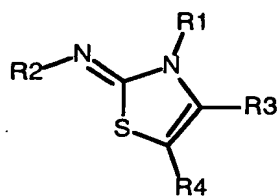




étant entendu que pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy.

- 5 Les composés de l'invention seront de préférence tels que R4 représente H.

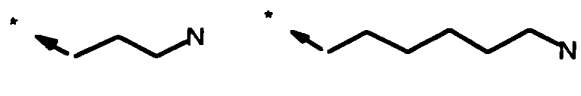
Plus préférentiellement, les composés selon l'invention répondront à la formule générale (II)



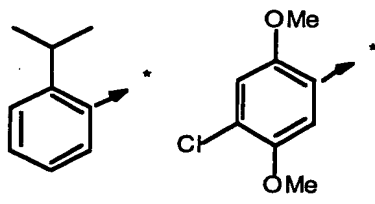
(II)

dans laquelle :

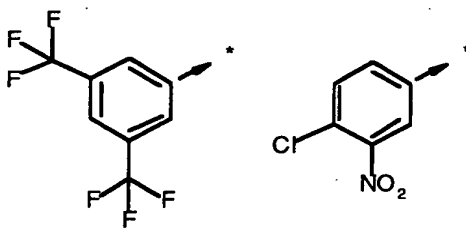
- 5 • soit R1 représente l'un des radicaux ci-après



R2 représente l'un des radicaux ci-après

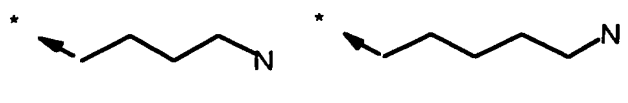


R3 représente l'un des radicaux ci-après

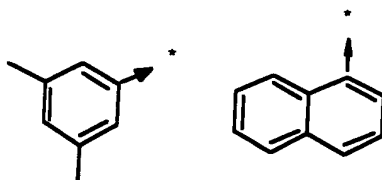


et R4 représente H ;

- soit R1 représente l'un des radicaux ci-après



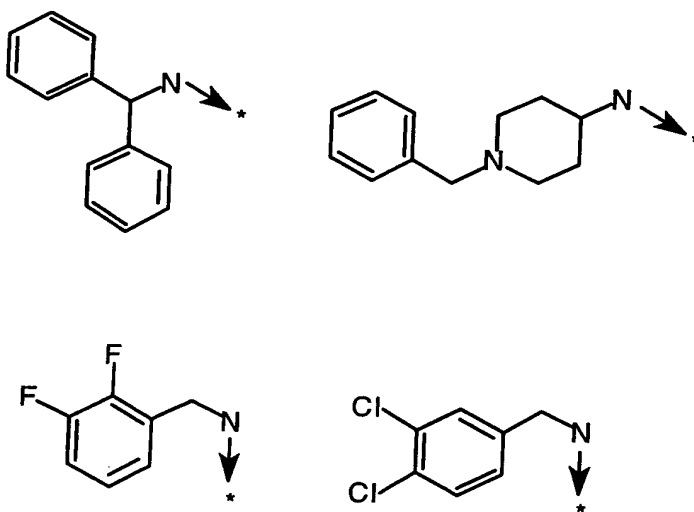
R2 représente l'un des radicaux ci-après



R3 représente COR5,

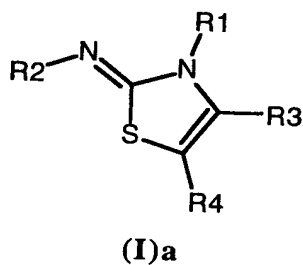
R4 représente H,

et R5 représente l'un des radicaux ci-après



- 5 L'invention concerne de plus des procédés de préparation sur support solide des composés de formule générale (I) décrits précédemment (applicables également aux composés correspondants de formule générale (II)).

Selon l'invention, les composés de formule générale (I)a



dans laquelle :

R1 représente un radical  $-\text{CH}_2-\text{A1}-\text{NH}_2$ , dans lequel A1 représente un radical  $-(\text{CH}_2)_n-$ , aralkylène ou cycloalkylalkylène, n représentant un entier de 1 à 6 ;

R2 et R4 représentent les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) ;

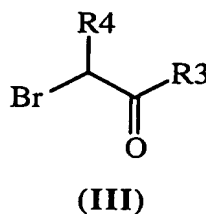
5 et R3 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) excepté les radicaux  $-\text{CO}-\text{R5}$  ;

peuvent être préparés par exemple par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

10 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique  $\text{R1}-\text{NH}_2$  ;

2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate aromatique de formule  $\text{R2}-\text{N}=\text{C}=\text{S}$  ;

15 3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec le composé de formule générale (III)



dans laquelle les radicaux R3 et R4 sont identiques à ceux qui ont été définis dans la formule générale (I)a ;

4) clivage de la résine dans des conditions acides ;

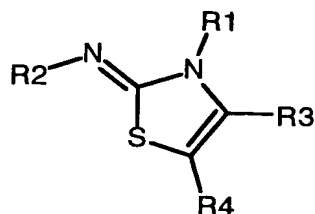
5) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 4).

20 La préparation de la résine p-nitrophénylcarbonate de Wang est décrite plus loin dans la partie intitulée "PREPARATION DES COMPOSES DE L'INVENTION".

De préférence, pour le procédé ci-dessus, on utilisera pour avoir le large excès de l'étape 1) de l'ordre de 10 à 20 équivalents de diamine  $\text{NH}_2(\text{R1})$ . L'étape 1) s'effectuera de préférence à température ambiante. L'étape 3) s'effectue à une température supérieure à la  
25 température ambiante, par exemple à une température comprise entre 60 et 90 °C, en

utilisant de l'ordre de 2 à 5 équivalents de composé de formule générale (III). Dans l'étape 4), les conditions acides peuvent par exemple être créées en utilisant un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique à 50 %, lesdites conditions acides étant de préférence maintenues pendant une durée de l'ordre de 1 à 2 heures. Dans l'étape 5), les conditions basiques peuvent par exemple être créées en utilisant une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ou par élution sur une cartouche d'alumine basique.

Selon une variante de l'invention, les composés de formule générale (I)b



(I)b

dans laquelle :

R1 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) excepté les radicaux du type  $-\text{CH}_2-\text{A1}-\text{NH}_2$ , dans lequel A1 représente un radical  $-(\text{CH}_2)_n-$ , aralkylène ou cycloalkylalkylène, n représentant un entier de 1 à 6 ;

R2 représente un radical aminoalkylphényle ;

R3 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) excepté les radicaux  $-\text{CO}-\text{R5}$  ;

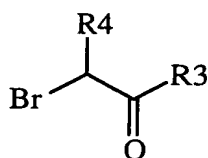
et R4 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) ;

peuvent être préparés par exemple par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un excès d'aminoalkylaniline de formule  $\text{R2}-\text{NH}_2$  ;

2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate de formule  $\text{R1}-\text{N}=\text{C}=\text{S}$  ;

3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec le composé de formule générale (III)



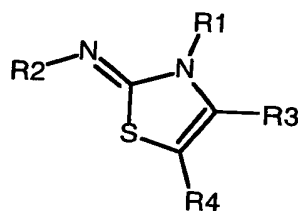
(III)

dans laquelle les radicaux R3 et R4 sont identiques à ceux qui ont été définis dans les formules générales (I) et (II) ;

4) clivage de la résine dans des conditions acides ;

5) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 4).

- 5 De préférence, pour le procédé ci-dessus, on utilisera pour avoir l'excès de l'étape 1) de l'ordre de 5 à 10 équivalents d'aminokylalaniline. L'étape 1) s'effectuera de préférence à température ambiante. L'étape 3) s'effectue à une température supérieure à la température ambiante, par exemple à une température comprise entre 60 et 90 °C, en utilisant de l'ordre de 2 à 5 équivalents de composé de formule générale (III). Dans l'étape 4), les conditions acides peuvent par exemple être créées en utilisant un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique à 50 %, lesdites conditions acides étant de préférence maintenues pendant une durée de l'ordre de 1 à 2 heures. Dans l'étape 5), les conditions basiques peuvent par exemple être créées en utilisant une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ou par élution sur une cartouche d'alumine basique.
- 10
- 15 Selon une autre variante, les composés de formule générale (I)



(I)c

dans laquelle :

R1 représente un radical  $-\text{CH}_2-\text{A1}-\text{NH}_2$ , dans lequel A1 représente un radical  $-(\text{CH}_2)_n-$ , aralkylène ou cycloalkylalkylène, n représentant un entier de 1 à 6 ;

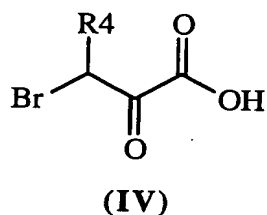
R2 représente les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) ;

20 R3 représente un radical  $-\text{CO}-\text{R5}$  ;

et R4 et R5 représentent les mêmes radicaux que dans la formule générale (I) ;

peuvent être préparés par un procédé caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique de formule  $R1-NH_2$  ;
- 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate aromatique de formule  $R2-N=C=S$  ;
- 3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec l'acide de formule générale (IV)



dans laquelle le radical  $R4$  est identique à celui qui a été défini dans la formule générale (I)c ;

- 4) couplage peptidique ;
- 5) clivage de la résine dans des conditions acides ;
- 6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).

De préférence, pour le procédé ci-dessus, on utilisera pour avoir le large excès de l'étape 1) de l'ordre de 10 à 20 équivalents de diamine symétrique. L'étape 1) s'effectuera de préférence à température ambiante. L'étape 3) s'effectue à une température supérieure à la température ambiante, par exemple à une température comprise entre 60 et 90 °C, en utilisant de l'ordre de 2 à 5 équivalents d'acide de formule générale (IV). Le couplage peptidique de l'étape 4) est effectué par exemple dans le DMF avec des agents de couplage comme par exemple le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le diisopropylcarbodiimide (DIC), un mélange DIC/N-hydroxybenzotriazole (HOBt), l'hexafluorophosphate de benzotriazolyloxytris(diméthylamino)phosphonium (PyBOP), l'hexafluorophosphate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (HBTU) ou le tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TBTU) et des composés aminés. De préférence, les agents de couplage seront utilisés dans des

proportions de 4 à 5 équivalents, tout comme les composés aminés, et la réaction aura lieu à une température de l'ordre de la température ambiante pendant une durée de l'ordre de 1 à 24 heures. Dans l'étape 5), les conditions acides peuvent par exemple être créées en utilisant un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique à 50 %, lesdites  
5 conditions acides étant de préférence maintenues pendant une durée de l'ordre de 1 à 2 heures. Dans l'étape 6), les conditions basiques peuvent par exemple être créées en utilisant une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium ou par élution sur une cartouche d'alumine basique.

L'invention a également pour objet, à titre de médicaments, les composés de formules  
10 générales (I) et (II) décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle concerne aussi des compositions pharmaceutiques comprenant lesdits composés ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, et leur utilisation pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

15 En particulier, les composés de formules générales (I) et (II) décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les  
20 adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulino-dépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, le syndrome X, le phénomène de Dawn, l'angiopathie, l'angioplastie, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le  
25 VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, les ulcères, le reflux gastroœsophagien, le reflux gastroduodénal, la pancréatite, les fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les  
30 diarrhées induites par la chimiothérapie, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénal, le saignement des vaisseaux greffés, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit  
35 intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer

pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et, dans d'autres domaines thérapeutiques, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les désordres inflammatoires comme l'arthrite, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'hyperlipidémie, l'obésité et le retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis, le rejet chronique des allogreffes ainsi que la maladie d'Alzheimer et enfin l'ostéoporose.

De préférence, les composés de formules générales (I) et (II) décrits précédemment ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables pourront être utilisés pour la préparation d'un médicament destinés à traiter les états pathologiques ou les maladies choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ou les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, et les saignements gastro-intestinaux.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate, bromhydrate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthane sulfonate, p-toluènesulfonate, pamoate, oxalate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Pharmaceutical salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1 (1977).

La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire. Les suspensions comprendront en particulier les suspensions de microparticules à libération prolongée chargées en principe actif (notamment des microparticules en polylactide-co-glycolide ou PLGA - cf. par exemple les brevets US 3,773,919, EP 52 510 ou EP 58 481 ou la demande de brevet PCT

WO 98/47489), lesquelles permettent l'administration d'une dose journalière déterminée sur une période de plusieurs jours à plusieurs semaines.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection intramusculaire, etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

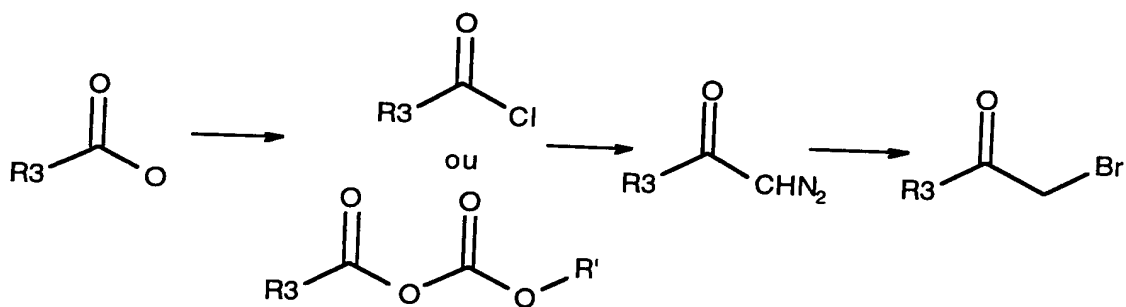
Ces composés peuvent être préparés selon les méthodes décrites ci-après. Deux méthodes sont employées selon que le produit de départ est un acide carboxylique commercial ou une arylméthylcétone ou une hétéroarylméthylcétone.

## PREPARATION DES COMPOSES DE L'INVENTION

### I) Préparation d' $\alpha$ -bromocétones

#### *PREMIERE METHODE*

Cette méthode s'inspire des protocoles décrits dans les publications suivantes : Macholan, L.; Skursky, L. *Chem. Listy* **1955**, 49, 1385-1388 ; Bestman, H.J. ; Seng, F. *Chem. Ber.* **1963**, 96, 465-469 ; Jones, R.G. ; Kornfeld, E.C. ; McLaughlin, K.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4526-4529 ; Nimgirawath, S. ; Ritchie, E. ; Taylor, W.C. *Aust. J. Chem.* **1973**, 26, 183-193).



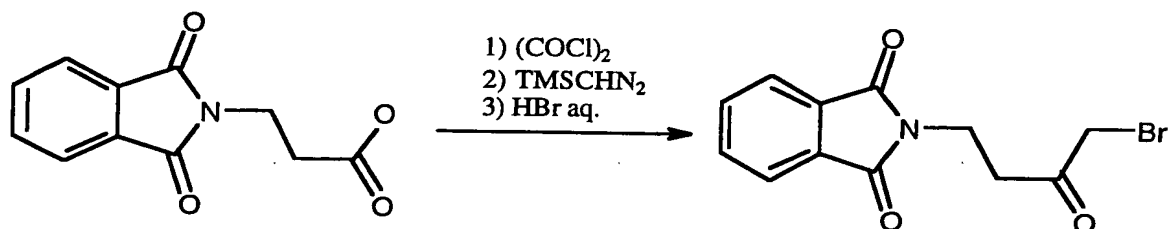
Un acide carboxylique est tout d'abord converti en un chlorure d'acide en utilisant du chlorure d'oxalyle ou de thionyle, ou en l'activant sous forme d'un anhydride à l'aide d'un chloroformiate d'alkyle (par exemple un chloroformiate d'isobutyle, cf. Krantz, A. ; Copp, L.J. *Biochemistry* **1991**, 30, 4678-4687 ; ou un chloroformiate d'éthyle, cf. Podlech, J. ; Seebach, D. *Liebigs Ann.* **1995**, 1217-1228) en présence d'une base

Le groupe carboxyle activé est ensuite transformé en diazocétone à l'aide de diazométhane en solution étherée ou d'une solution commerciale de triméthylsilyldiazométhane (Aoyama, T. ; Shiori, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3249-3255) dans un solvant aprotique comme le diéthyléther, le tétrahydrofurane (THF) ou l'acétonitrile.

La bromation est ensuite effectuée en utilisant un agent bromant comme l'acide hydrobromique dans l'acide acétique, l'acide hydrobromique aqueux dans le diéthyléther ou le dichlorométhane.

### Préparation 1

2-(4-bromo-3-oxobutyl)-1H-isoindole-1,3(2H)-dione  
(C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>BrNO<sub>3</sub>, MM = 296,12) :



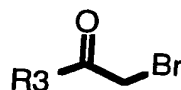
Du chlorure d'oxalyle (5,8 ml ; 66,7 mmol) est ajouté à Pht-β-Ala-OH (9,96g ; 44,5 mmol) dissous dans du dichlorométhane (120ml) et 3 gouttes de diméthylformamide (DMF). Le mélange est agité pendant 3 heures à température ambiante. Après élimination du solvant, le solide blanc est repris dans un mélange 1:1 de tétrahydrofurane anhydre et d'acétonitrile (200 ml) puis 49 ml de solution de (triméthylsilyl)diazométhane 2M dans l'hexane (97,9 mmol) sont ajoutés goutte à goutte à 0 °C. Les solvants sont éliminés après une nuit sous agitation à 0 °C. Le solide jaune pâle est alors dissous dans du dichlorométhane (60 ml) et 12 ml d'acide hydrobromique aqueux (48%) sont ajoutés goutte à goutte à 0 °C. Le mélange est agité jusqu'à ce que la température remonte à 15 °C et 50 ml de solution saturée en bicarbonate de sodium sont ajoutés. La phase organique est lavée avec de la saumure puis séchée sur du sulfate de

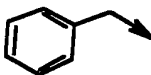
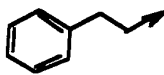

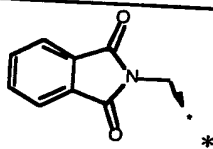
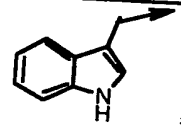
sodium. La cristallisation dans du diéthyléther permet d'obtenir un solide blanc (11,39 g ; rendement = 86%).  
 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO D6, 100 MHz,  $\delta$ ) : 7,83 (s, 4H) ; 4,36 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ) ; 3,8 (t, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ) ; 2,98 (t, 2H,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ).

5

### Préparations 2-6

Les composés suivants ont été préparés de façon analogue à la procédure décrite dans la Préparation 1 :

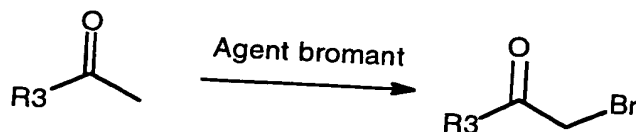


Prép.	R3	Rend. (%)
2	 *	78
3	 *	60
4	 *	10
5	 *	69
6	 *	41

\* Composés déjà décrits dans la littérature.

### DEUXIEME METHODE

Le produit de départ est une arylméthylcétone ou une hétéroarylméthylcétone.



L'arylméthylcétone ou l'hétéroarylméthylcétone de départ est convertie en l' $\alpha$ -bromocétone correspondante en utilisant différents agents bromants :

- $\text{CuBr}_2$  (King, L.C. ; Ostrum, G.K. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3459-3461) chauffé dans de l'acétate d'éthyle ou du dioxane ;
- 5 - du N-bromosuccinimide dans  $\text{CCl}_4$  ou de l'acétonitrile aqueux (Morton, H.E.; Leanna, M.R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4481-4484) ;
- du brome dans de l'acide acétique glacial ou de l'acide sulfurique ;
- du tribromure de phényltriméthylammonium (Sanchez, J. P. ; Parcell, R. P. *J. Heterocyclic Chem.* **1988**, 25, 469-474) à 20-80 °C dans un solvant aprotique comme le
- 10 THF ou du tribromure de tétrabutylammonium (Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Okamoto, T.; Fujisaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 1159-1160) dans un mélange dichlorométhane/méthanol à température ambiante ;
- agent bromant sur un support polymère comme du perbromure sur une résine Amberlyst A-26, poly(perbromure d'hydrobromure de vinylpyridinium) (Frechet, J. M. J. ; Farrall, M. J. *J. Macromol. Sci. Chem.* **1977**, 507-514) dans un solvant protique
- 15 comme le méthanol à environ 20-35 °C pendant environ 2-10 h.

#### Préparation 7

*1-(1-benzofuran-2-yl)-2-bromo-1-éthanone*

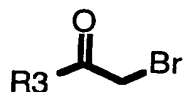
( $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrO}_2$ , MM = 239,06) :

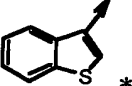
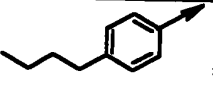
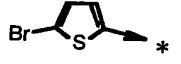
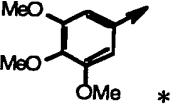
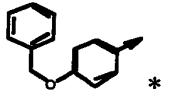


- 20 A une solution de (benzofuran-2-yl)méthylcétone (2 g ; 12,5 mmol) dans du méthanol (40 ml) est ajouté un polymère de perbromure d'hydrobromure de pyridine (8,75 g ; 17,5 mmol ; 1,4 équivalent). Le mélange résultant est agité à température ambiante pendant 7 heures et la réaction est arrêtée par filtration. Le méthanol est éliminé sous
- 25 pression réduite et une addition supplémentaire de diéthyléther permet la cristallisation du produit attendu (3,6 g ; rendement = 60%).
- RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $\text{D}_6$ , 100 MHz,  $\delta$ ) : 8,09 (s, 1H) ; 7,98 (d, 1H,  $J = 6,6$  Hz) ; 7,75 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz) ; 7,58 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz) ; 7,4 (t, 1H,  $J = 7$  Hz) ; 4,83 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ).

Préparations 8-12

Les composés suivants ont été préparés de façon analogue à la procédure décrite dans la Préparation 7 :

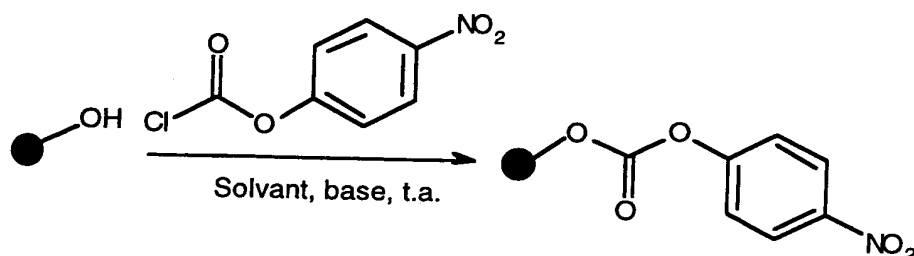


Prép.	R3	Durée de réaction (h)	Rend. (%)
8		8	78
9		2	62
10		10	56
11		2	53
12		3	95

\* Composé déjà décrit dans la littérature.

5 **II) Synthèse de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles via synthèse sur phase solide**

Préparation de la résine p-nitrophénylcarbonate de Wang



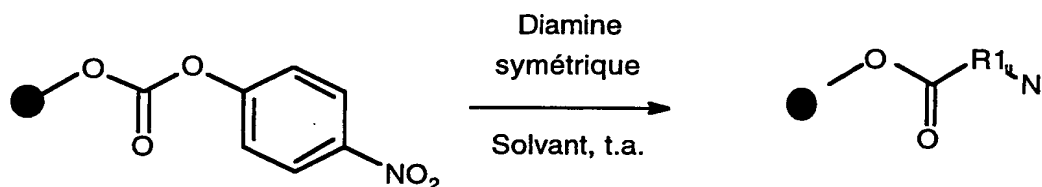
Cette résine a été préparée à partir de résine de Wang, acquise auprès de Bachem ou Novabiochem avec une charge supérieure à 0,89 mmol/g, par une procédure générale bien décrite (cf. Bunin, B.A. *The Combinatorial Index*, Academic Press, 1998,

10

- p. 62-63 ; Dressman, B.A. ; Spangle, L.A. ; Kaldor, S.W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 937-940 ; Hauske, J.R. ; Dorff, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1589-1592; Cao, J. ; Cuny, G.D. ; Hauske, J.R. *Molecular Diversity* **1998**, 3, 173-179) : de la N-méthylmorpholine ou de la pyridine comme base et du 4-nitrophénylchloroformiate sont successivement ajoutés à une résine de Wang pré-gonflée dans du dichlorométhane (DCM) ou du tétrahydrofurane (THF) à température ambiante. Le mélange est agité pendant la nuit. La résine est alors lavée successivement avec du THF, du diéthyléther et du DCM puis séchée sous pression réduite à 50 °C pendant une nuit.

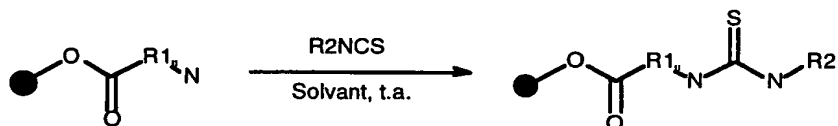
## METHODE A

### Préparation de diamines symétriques monoprotégées



- Procédure générale : comme déjà décrit dans la littérature (Dixit, D.M. ; Leznoff, C.C. *J. C. S. Chem. Comm.* **1977**, 798-799 ; Dixit, D.M. ; Leznoff, C.C. *Israel J. Chem.* **1978**, 17, 248-252 ; Kaljuste K. ; Unden, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9211-9214 ; Munson, M.C. ; Cook, A.W. ; Josey, J.A. ; Rao, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7223-7226), une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang est traitée avec un large excès de diamine symétrique (10-20 équivalents), dans un solvant aprotique comme le DCM ou le DMF, pour donner une résine diamine monoprotégée après agitation pendant la nuit.

### Préparation de résines thiourées

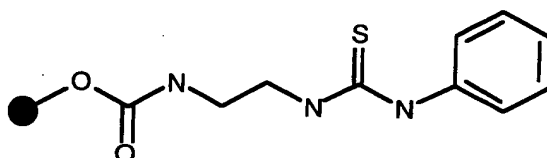


- Procédure générale : des isothiocyanates aromatiques et hétéroaromatiques (5-10 équivalents) sont ajoutés (Smith, J. ; Liras, J.L. ; Schneider, S.E. ; Anslyn, E.V. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8811-8818) à des diamines symétriques monoprotégées dans un solvant comme le DCM ou le DMF agité pendant la nuit à température ambiante. Lavée

successivement avec du DMF et du DCM, la résine thiourée est isolée puis séchée sous pression réduite à 50 °C pendant une nuit.

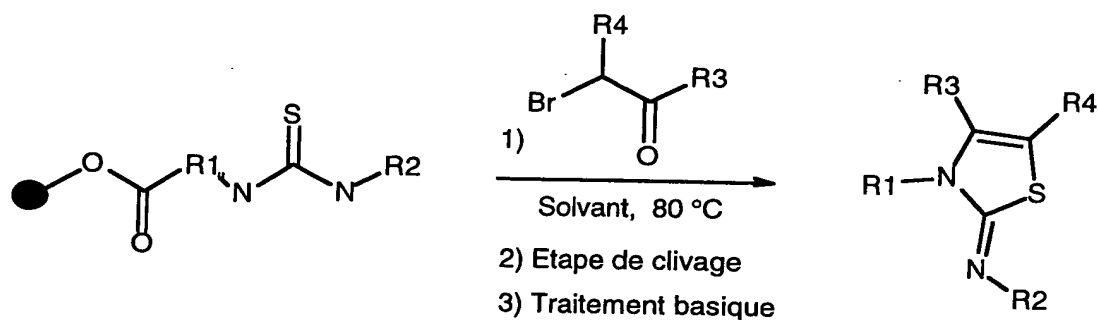
### Préparation 13

#### Résine de Wang carbamate de (phénylaminothioyl)éthyle



- 5 A une résine de Wang N-carbamate d'éthylène diamine (2 g, 1,72 mmol, 0,86 mmol/g) gonflée dans du DCM (50 ml) est ajouté du phénylisothiocyanate (1 ml, 8,5 mmol, 5 éq.). Après agitation une nuit à température ambiante, la résine est lavée successivement avec du DMF (5 x 20 ml) et du DCM (5 x 20 ml). La réussite du couplage est suivie à l'aide du test ninhydrine de Kaiser (Kaiser, E. ; Colescott, R.L. ;
- 10 Bossinger, C.D. ; Cook, P.I. *Anal. Biochem.* **1970**, *34*, 595-598). Une résine jaune pâle (1,79 g) est obtenue avec une charge de 0,648 mmol/g calculée à partir de l'analyse élémentaire du soufre.

#### Synthèse de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles

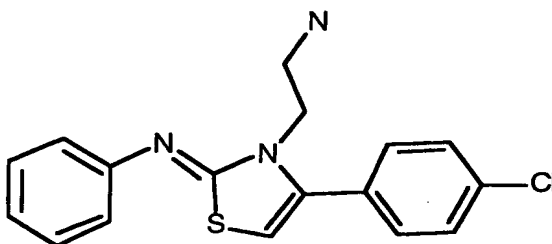


- Procédure générale : l'étape de cyclisation régiosélective (Korohoda, M.J. ; Bojarska, A.B. *Polish J. Chem.* **1984**, *58*, 447-453 ; Ragab, F.A. ; Hussein, M.M. ; Hanna, M.M. ; Hassan, G.S. ; Kenawy, S.A. *Egypt. J. Pharm. Sci.* **1993**, *34*, 387-400 ; Hassan, H.Y. ; El-Koussi, N.A. ; Farghaly, Z.S. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 863-866) a lieu dans des solvants aprotiques comme le dioxane ou le DMF à 80 °C pendant 2-3 heures entre la résine thiourée et l' $\alpha$ -bromocétone (2-5 équivalents). La résine est
- 20 alors lavée successivement avec du DMF, du méthanol et du DCM puis séchée sous

pression réduite. La résine 2-arylimino-2,3-dihydrothiazole est clivée dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50%) pendant 1-2 heures puis rincée avec du DCM. Le solvant est évaporé et la base libre isolée après traitement dans des conditions basiques (solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium), extraction avec du DCM ou élution avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

### Exemple 1

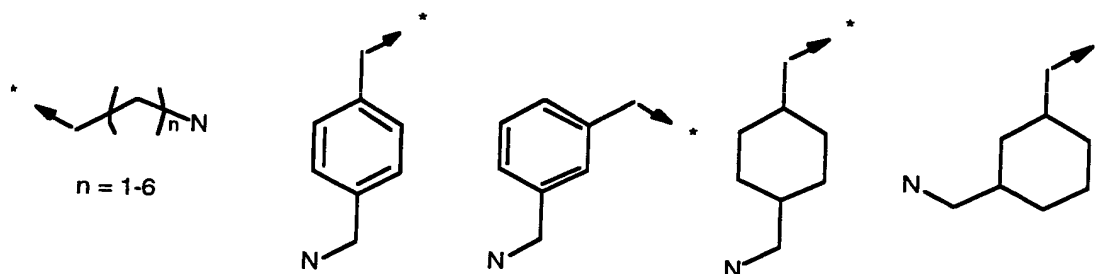
*N*-[3-(2-aminoéthyl)-4-(4-chlorophényl)-1,3-thiazol-2(3*H*)-ylidène]aniline  
(C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>S, MM = 329,86) :



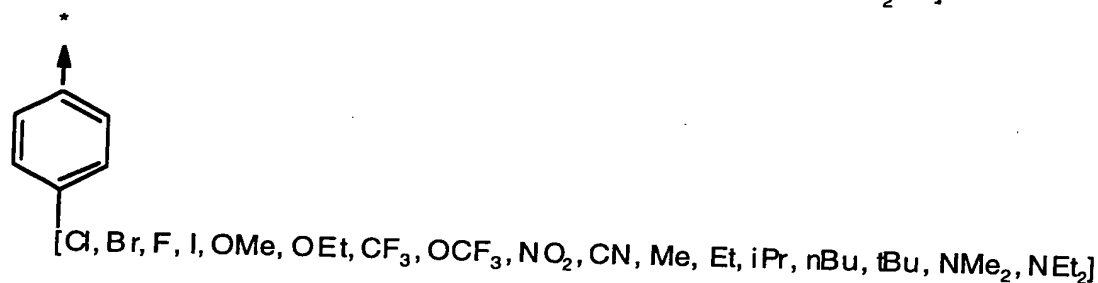
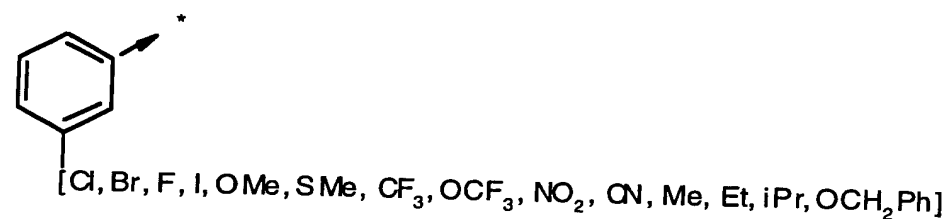
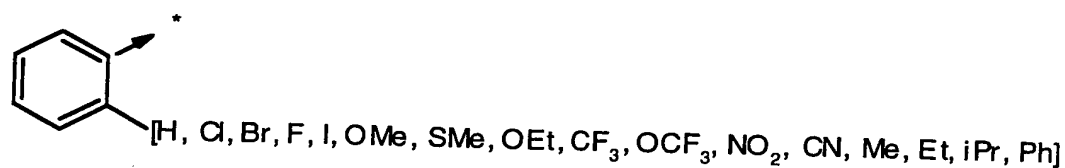
A la résine thiourée préparée ci-dessus (100 mg ; 64,8  $\mu$ mol ; charge de 0,648 mmol/g) est ajoutée de la 2-bromo-4'-chloroacétophénone (30,2 mg ; 129  $\mu$ mol ; 2 éq.) dissoute dans du DMF (1 ml). Le mélange est agité 2 heures à 80 °C. La résine est alors successivement lavée avec du DMF (3 x 2 ml), du méthanol (3 x 2 ml) et du DCM (3 x 2 ml). L'étape de libération, effectuée dans 1 ml de mélange DCM/acide trifluoroacétique à 50%, donne après une heure et demie d'agitation une huile qui est éluee avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim). La base libre est isolée de façon quantitative (21,3 mg) sous forme d'une huile jaune ayant une pureté mesurée par spectrophotométrie UV de 98% à 220 nm. RMN <sup>1</sup>H (DMSO D6, 100 MHz)  $\delta$  : 7,55 (s, 5H) ; 7,3 (d, 2H, J = 7,1 Hz) ; 6,99 (d, 2H, J = 7,1 Hz) ; 6,21 (s, 1H, H azole) ; 3,74 (t, 2H, J = 6,2 Hz, NCH<sub>2</sub>) ; 3,32 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 2,72 (t, 2H, J = 6,2 Hz, NCH<sub>2</sub>). SM/CL : m/z = 330 (M+H).

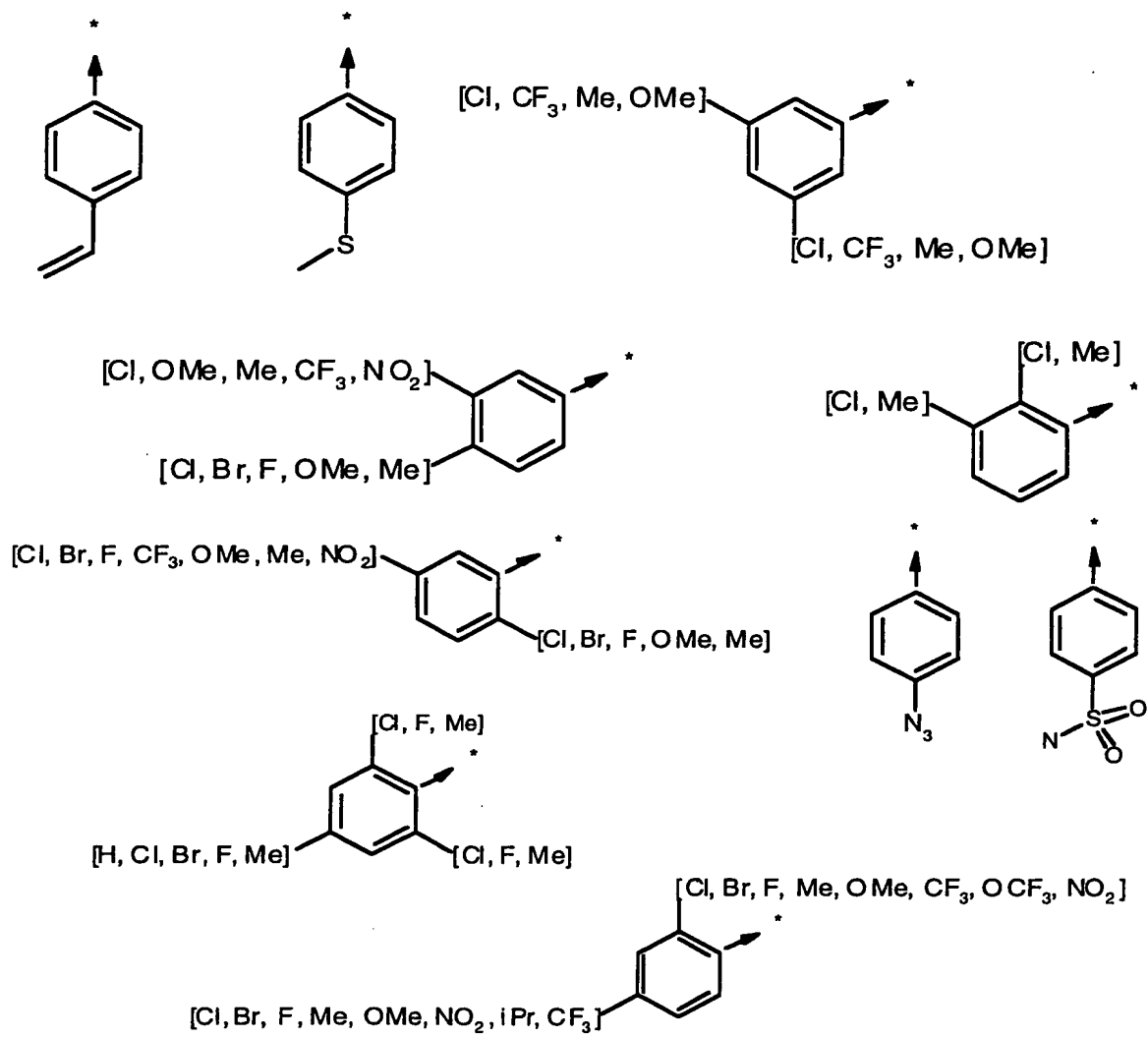
Une série de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles a été synthétisée selon la méthode A à l'aide de notre système robotique (ACT MOS 496) :

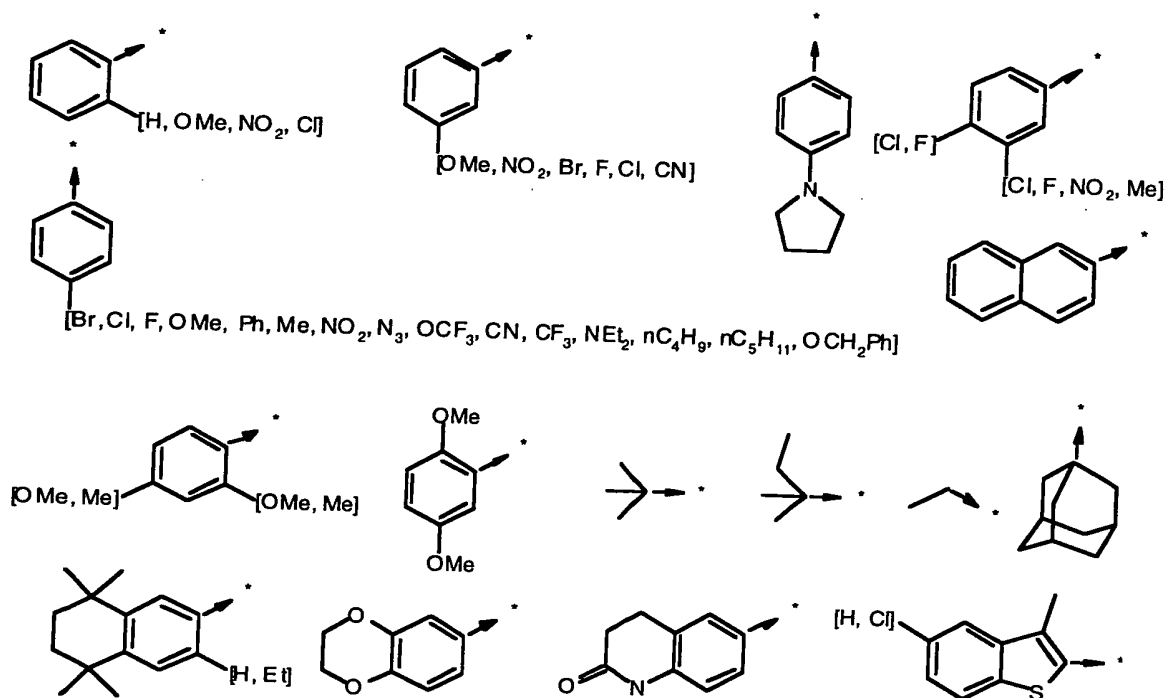
Groupes R1 :

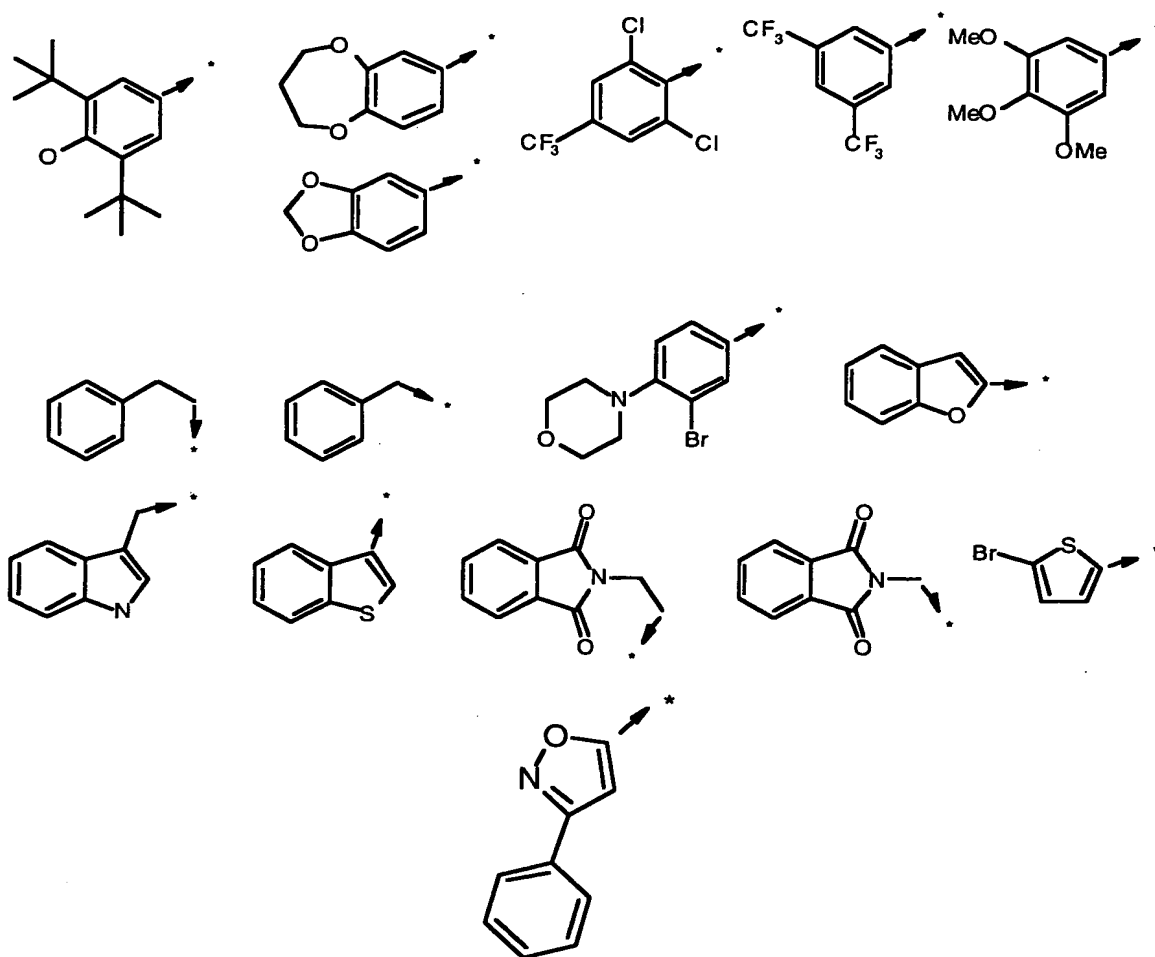


5 Groupes R2 :

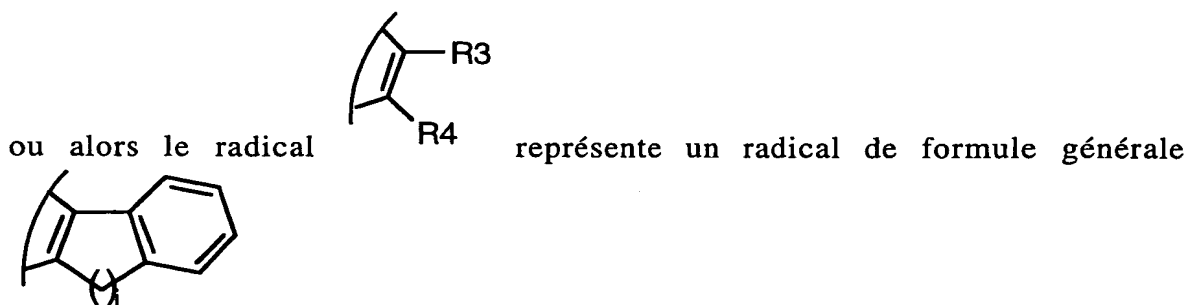








R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;

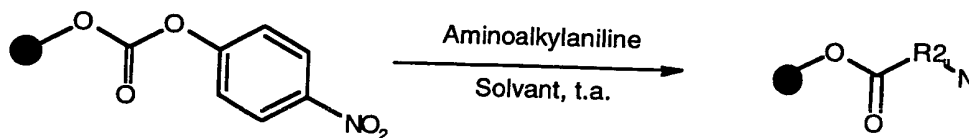


5 dans laquelle i représente un entier de 1 à 3 ;

étant entendu que pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy.

## METHODE B

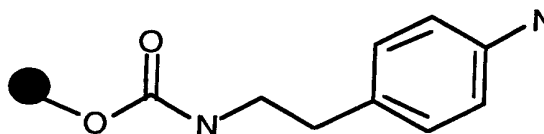
Préparation de résines de Wang carbamates à partir d'aminoalkylanilines



Procédure générale : comme déjà décrit (Hulme, C. ; Peng, J. ; Morton, G. ; Salvino, J.M. ; Herpin, T. ; Labaudiniere, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7227-7230), une résine de Wang p-nitrophénylcarbonate est traitée avec un excès d'aminoalkylaniline (5-10 éq.) dans du DCM ou du DMF et agitée à température ambiante durant une nuit. La résine est lavée successivement avec du DMF, du méthanol et du DCM puis séchée une nuit sous pression réduite à 50 °C.

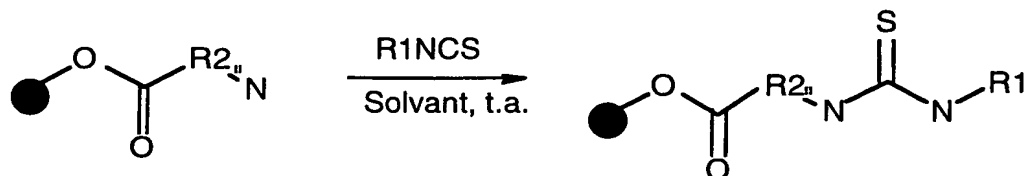
### Préparation 14

Résine de Wang carbamate de 4-aminophényléthyle



10 A une résine de Wang p-nitrophénylcarbonate (4,05 g ; 3,47 mmol ; charge de 0,857 mmol/g) pré-gonflée dans 50 ml de DMF anhydre est ajoutée une solution de 2-(4-aminophényl)éthylamine (2,48 g ; 17,3 mmol ; 5 éq.) dans 30 ml de DMF anhydre. Le mélange est agité à température ambiante durant une nuit et filtré. La résine  
15 est lavée successivement avec du DMF (10 x 30 ml), du méthanol (5 x 30 ml) et du DCM (5 x 30 ml). 3,7 g de résine jaune (charge de 0,8 mmol/g calculée à partir de l'analyse élémentaire de l'azote), donnant un test ninhydrine de Kaiser positif, sont isolés après séchage une nuit sous pression réduite à 50 °C.

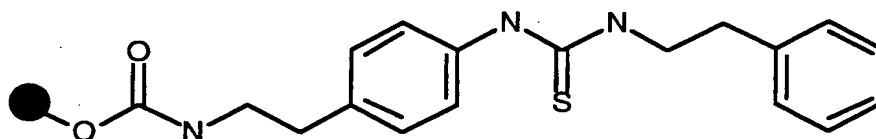
## Préparation de résines thiourées avec des isothiocyanates aliphatiques



Procédure générale : des isothiocyanates aliphatiques (5-10 équivalents) sont ajoutés à une résine aminoalkylaniline dans un solvant comme le DCM ou le DMF et agités à température ambiante durant une nuit. Lavée successivement avec du DMF et du DCM, la résine thiourée est isolée et séchée sous pression réduite à 50 °C pendant une nuit.

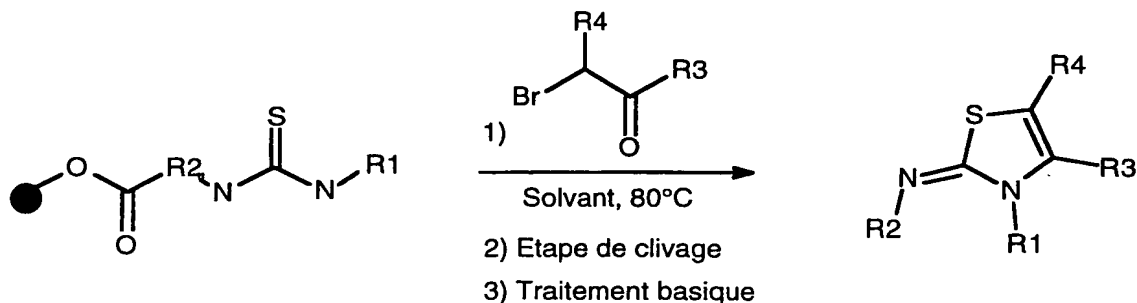
### Préparation 15

*Résine de Wang carbamate de 4-[[[(phényléthylamino)carbothioryl]amino]-phényléthyle*



10 ml de DMF anhydre et du phényléthylisothiocyanate (624  $\mu$ l, 4 mmol, 10 éq.) sont ajoutés sous atmosphère d'argon à la résine précédemment décrite (0,5 g ; 0,4 mmol ; charge de 0,8 mmol/g). L'agitation durant une nuit à température ambiante donne un test ninhydrine de Kaiser négatif. La résine est alors successivement lavée avec du DMF (5 x 20 ml) et du DCM (5 x 20 ml). Un séchage sous pression réduite à 50 °C donne 488 mg de résine avec une charge de 0,629 mmol/g calculée à partir de l'analyse élémentaire du soufre.

## Synthèse de 2-arylimino-2,3-dihydrothiazoles

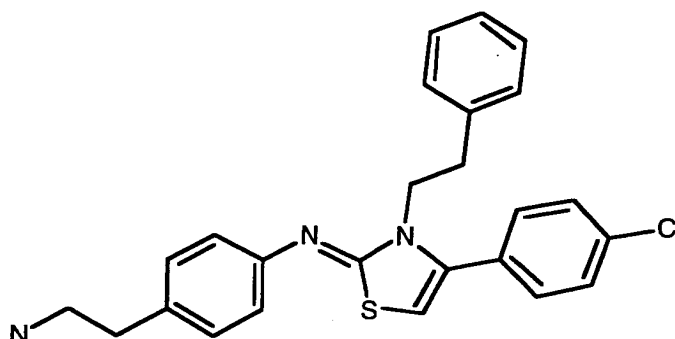


Procédure générale : l'étape de cyclisation a lieu dans des solvants aprotiques comme le dioxane ou le DMF à 80 °C pendant 2 heures entre la résine thiourée et l' $\alpha$ -bromocétone (2-5 équivalents). La résine est alors successivement lavée avec du DMF, du méthanol et du DCM puis séchée sous pression réduite. La résine iminothiazole est clivée par traitement dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50%) pendant 1-2 heures puis rincée avec du DCM. Le solvant est évaporé et la base libre isolée après extraction dans des conditions basiques (solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium), extraction avec du DCM ou élution avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

10

### Exemple 2

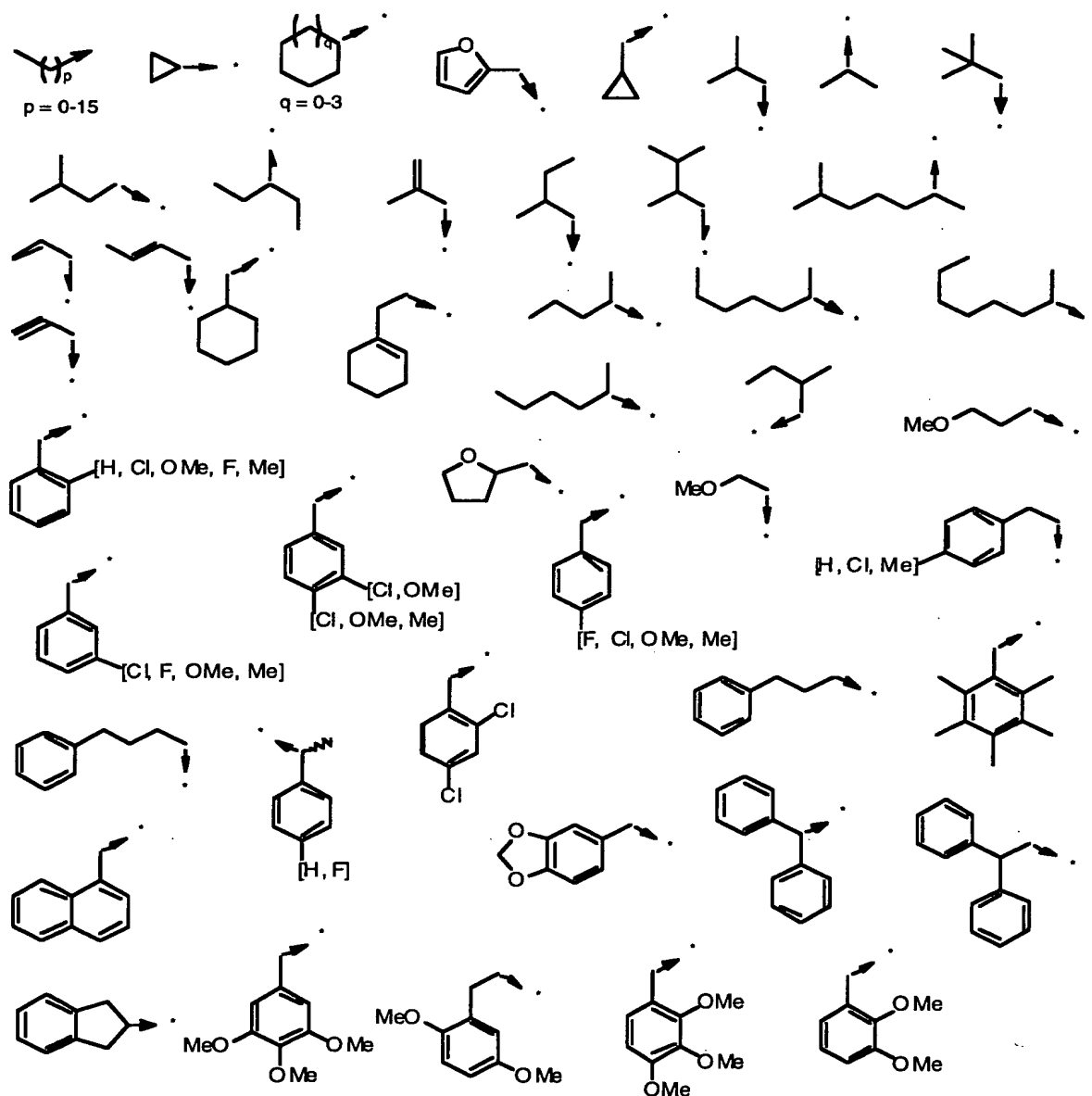
4-(2-aminoéthyl)-N-[4-(4-chlorophényl)-3-phénéthyl-1,3-thiazol-2(3H)-ylidène]aniline  
( $C_{25}H_{24}ClN_3S$ , MM = 434,01) :



100 mg (62,9  $\mu$ mol, charge de 0,629 mmol/g) de résine thiourée et de la 2-bromo-4'-chloroacétophénone (30 mg ; 125,8  $\mu$ mol ; 2 éq.) sont dissous dans 1 ml de DMF et chauffés à 80 °C pendant 2 heures. La résine est alors lavée successivement avec du DMF (5 x 1 ml), du méthanol (5 x 1 ml) et du DCM (5 x 1 ml). La résine est agitée dans 1 ml de mélange DCM/acide trifluoroacétique à 50% pendant une heure et demie à température ambiante. La résine est rincée avec du DCM (5 x 1 ml) et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu, dissous dans du méthanol, est élué dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim) pour donner quantitativement (27,3 mg) le produit attendu sous forme d'un solide (pureté UV : 97%).

RMN  $^1H$  (DMSO  $D_6$ , 100 MHz)  $\delta$  : 7,9 (s large, 2H,  $NH_2$ ) ; 7,53 (d, 2H,  $J = 8,5$  Hz) ; 7,32-7,15 (m, 7H) ; 7,08-6,9 (m, 4H) ; 6,37 (s, 1H, H azole) ; 4,07 (m, 2H,  $NCH_2$ ) ; 3,03 (m, 2H,  $NCH_2$ ) ; 2,88 (m, 4H). SM/LC :  $m/z = 435$  (M+H).

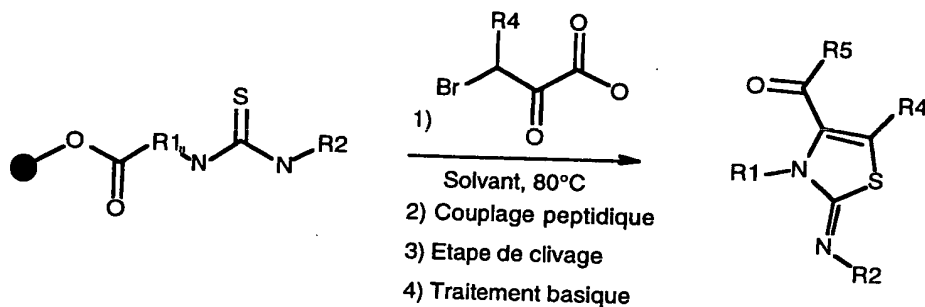
- Groupes R1



5 - Groupes R3 et R4 comme ceux de la méthode A

## METHODE C

### Synthèse de 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamides

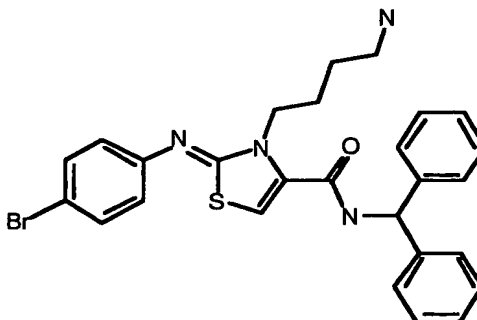


Procédure générale : une étape de cyclisation régiosélective à l'aide d'acide  $\alpha$ -bromopyruvique (2-5 éq.) est effectuée à partir de la résine thiourée préparée dans la méthode A dans des solvants aprotiques comme le dioxane ou le DMF à 80 °C durant 2-3 heures. La résine est alors successivement lavée avec du DMF, du méthanol et du DCM puis séchée sous pression réduite. Le couplage peptidique (Knorr, R. ; Trzeciak, A. ; Bannwarth, W. ; Gillessen, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1927-1930) a lieu dans le DMF à température ambiante pendant 1-24 heures avec différents agents de couplage classiques (4-5 éq.) comme le dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le diisopropylcarbodiimide (DIC), un mélange DIC/N-hydroxybenzotriazole (HOBt), l'hexafluorophosphate de benzotriazol-1-yl-1,1,3,3-tétraméthyluronium (PyBOP), l'hexafluorophosphate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (HBTU) ou le tétrafluoroborate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TBTU) et des composés aminés (4-5 éq.). La résine 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamide est clivée par traitement dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50%) pendant 1-2 heures puis rinçage avec du DCM. Le solvant est évaporé et la base libre isolée après traitement dans des conditions basiques (solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium), extraction avec du DCM ou élution avec du méthanol dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim).

### Exemple 3

3-(4-aminobutyl)-N-benzhydryl-2-[(4-bromophényl)imino]-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamide

(C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>4</sub>OS, MM = 535,51) :



5

50 mg (27,5 µmol, charge de 0,55 mmol/g) de résine acide carboxylique est activée pendant 15 minutes avec 14,8 mg (0,11 mmol, 4 éq.) de N-hydroxybenzotriazole et 35,3 mg (0,11 mmol, 4 éq.) de TBTU dans 800 µl de DMF anhydre. 20,7 mg (0,11 mmol, 4 éq.) d'aminodiphénylméthane dissous dans 200 µl de DMF anhydre sont alors ajoutés et la résine est filtrée après agitation durant une nuit à température ambiante. Un lavage séquentiel avec du DMF (5 x 1 ml), du méthanol (5 x 1 ml) et du DCM (5 x 1 ml) donne une résine qui est traitée pendant une heure et demie dans des conditions acides (DCM/acide trifluoroacétique à 50 %). La résine est rincée avec du DCM (5 x 1 ml) et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu,

15

20

repris dans du méthanol, est élué dans une cartouche d'alumine basique (500 mg, Interchim) pour donner un solide jaune pâle (8,2 mg ; rendement de 55,7 % ; pureté UV de 94 % à 220 nm).  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO D6, 100 MHz, δ) : 9,6 (d ; 1H ; J = 8,6Hz ; NH) ; 7,49 (d ; 2H ; J = 8,6 Hz) ; 7,35 (s ; 10H) ; 6,92 (s ; 1H ; H azole) ; 6,91 (d ; 2H ; J = 8,5 Hz) ; 6,27 (d ; 1H ; J = 8,5 Hz ; NHCH) ; 4,02 (m ; 2H ; NCH<sub>2</sub>) ; 3,45 (m large ; 2H+2H ; NH<sub>2</sub> et NCH<sub>2</sub>) ; 1,55–1,24 (m large ; 4H). SM/CL : m/z = 535 (M+H).

Une série de 2-arylimino-1,3-thiazole-4(3H)-carboxamides a été synthétisée selon la méthode C à l'aide de notre système robotique (ACT MOS 496) :

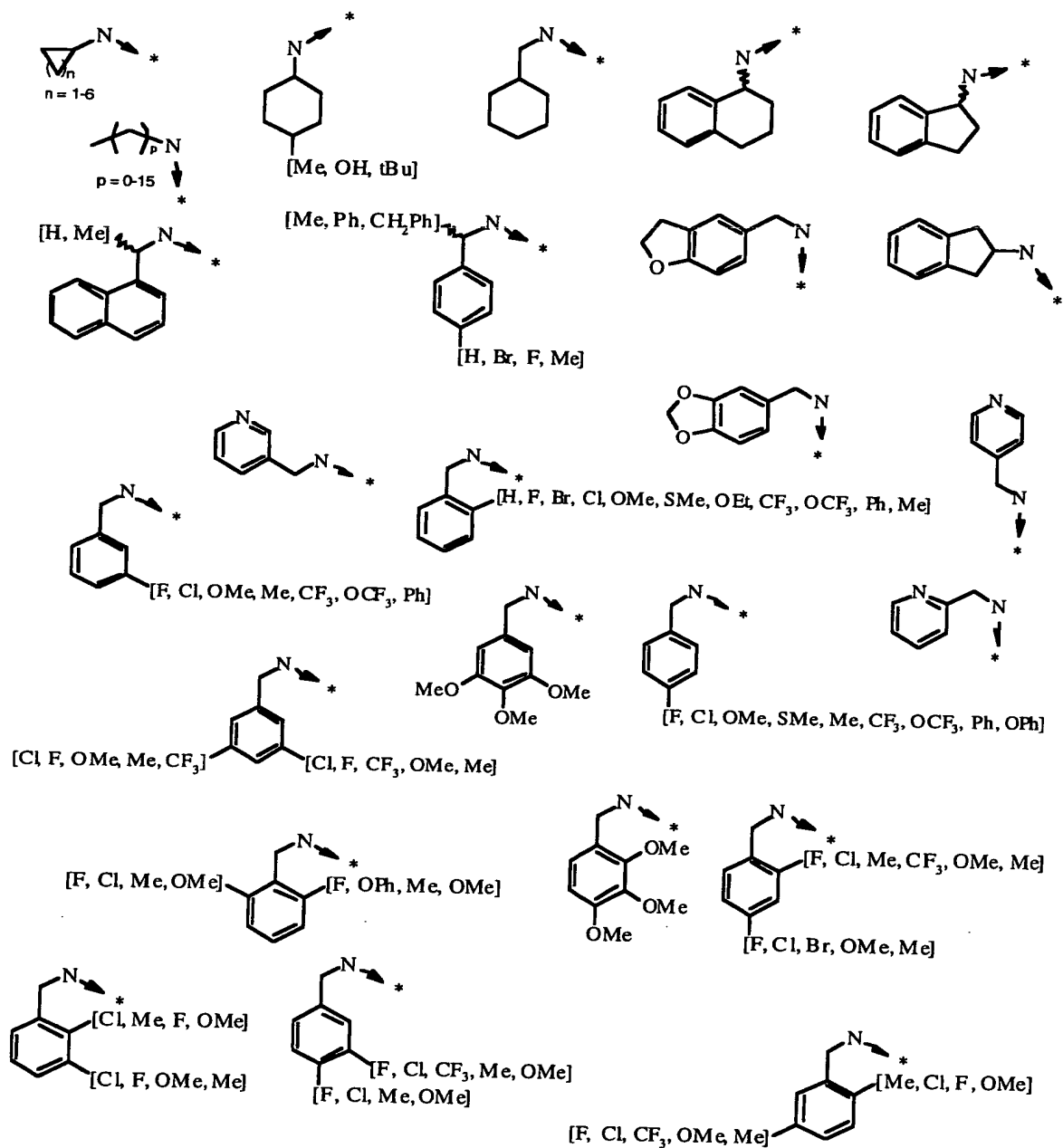
- Groupes R1 et R2 déjà décrits dans la méthode A

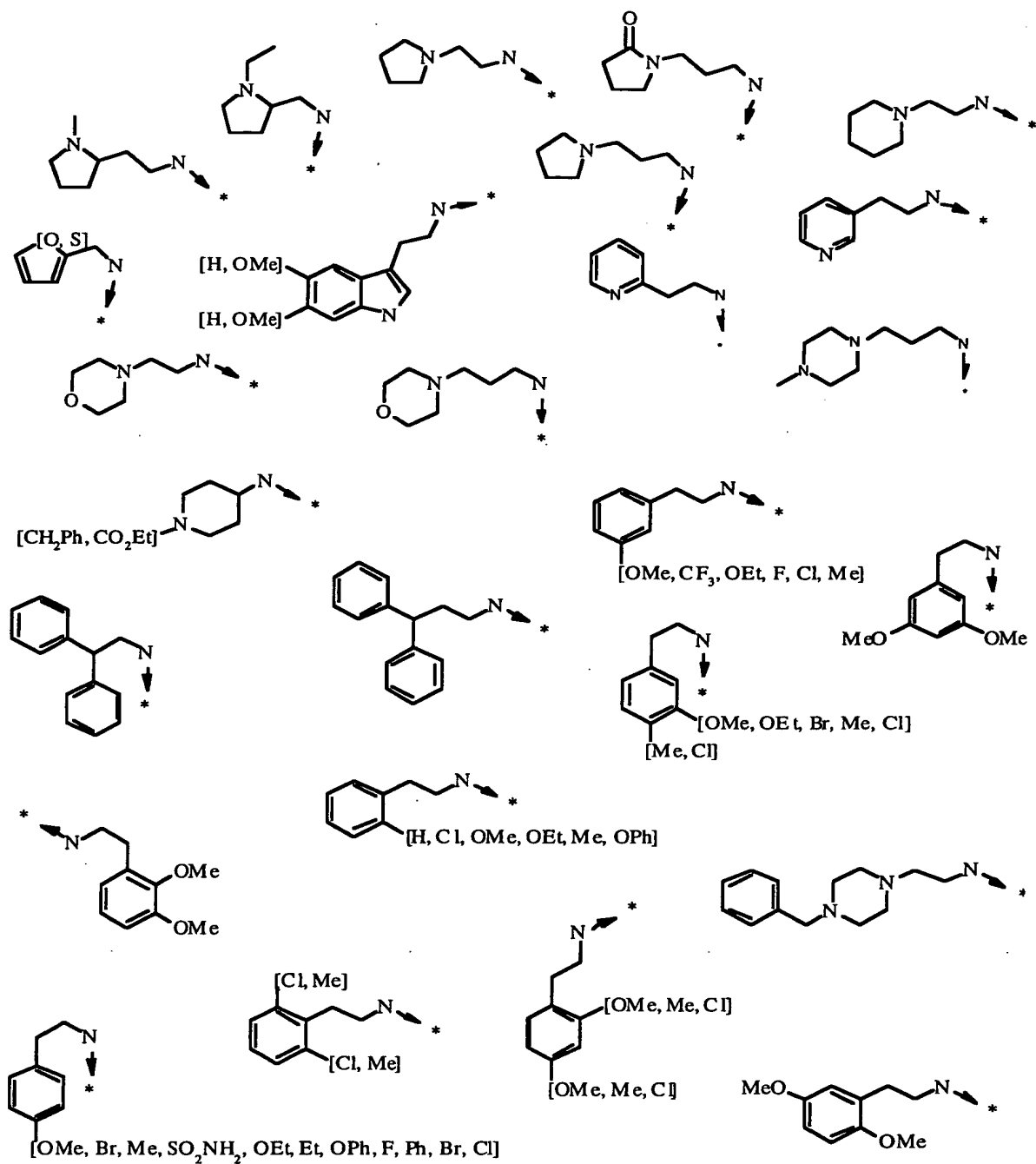
25

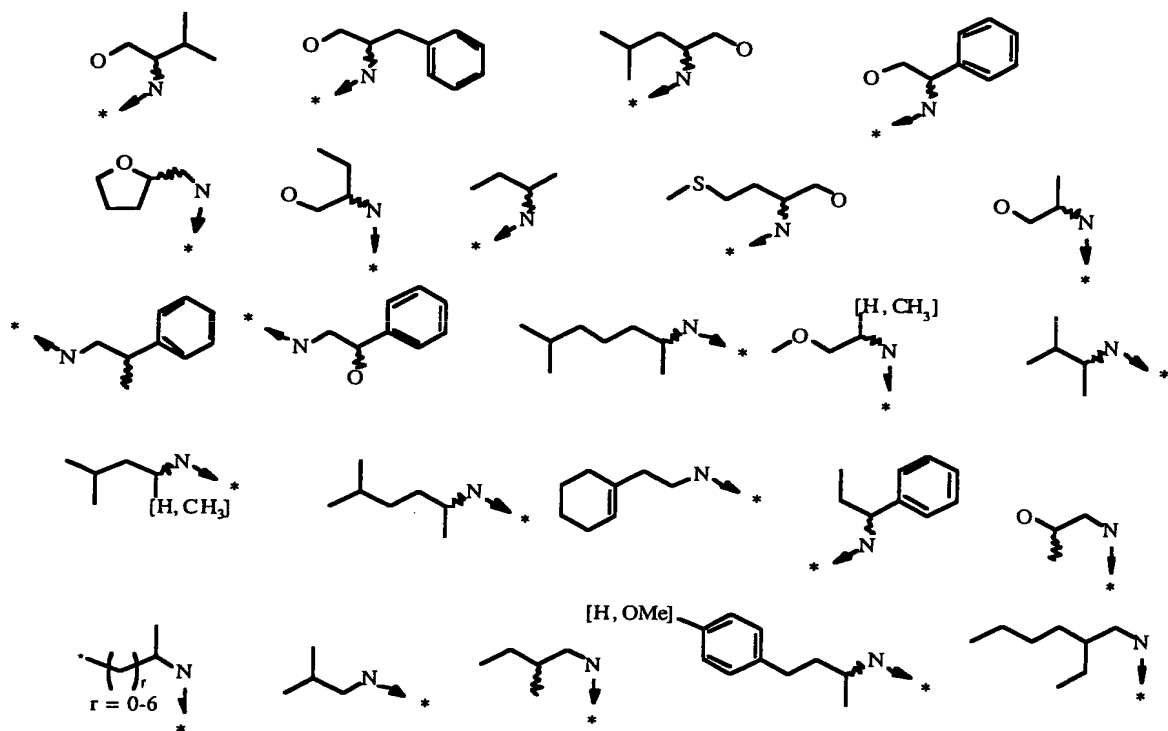
- R3 = -CO-R5

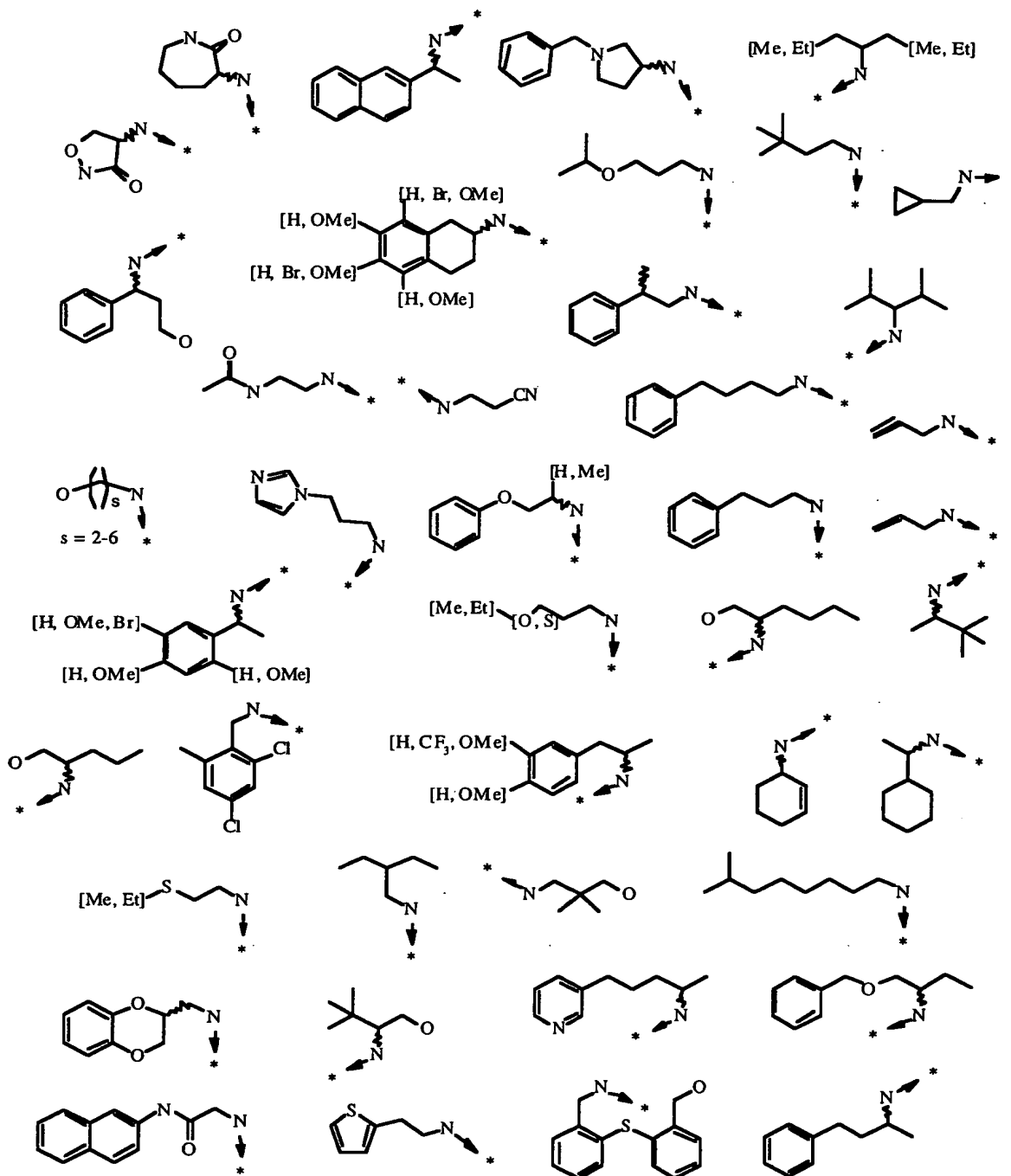
- R4 = H

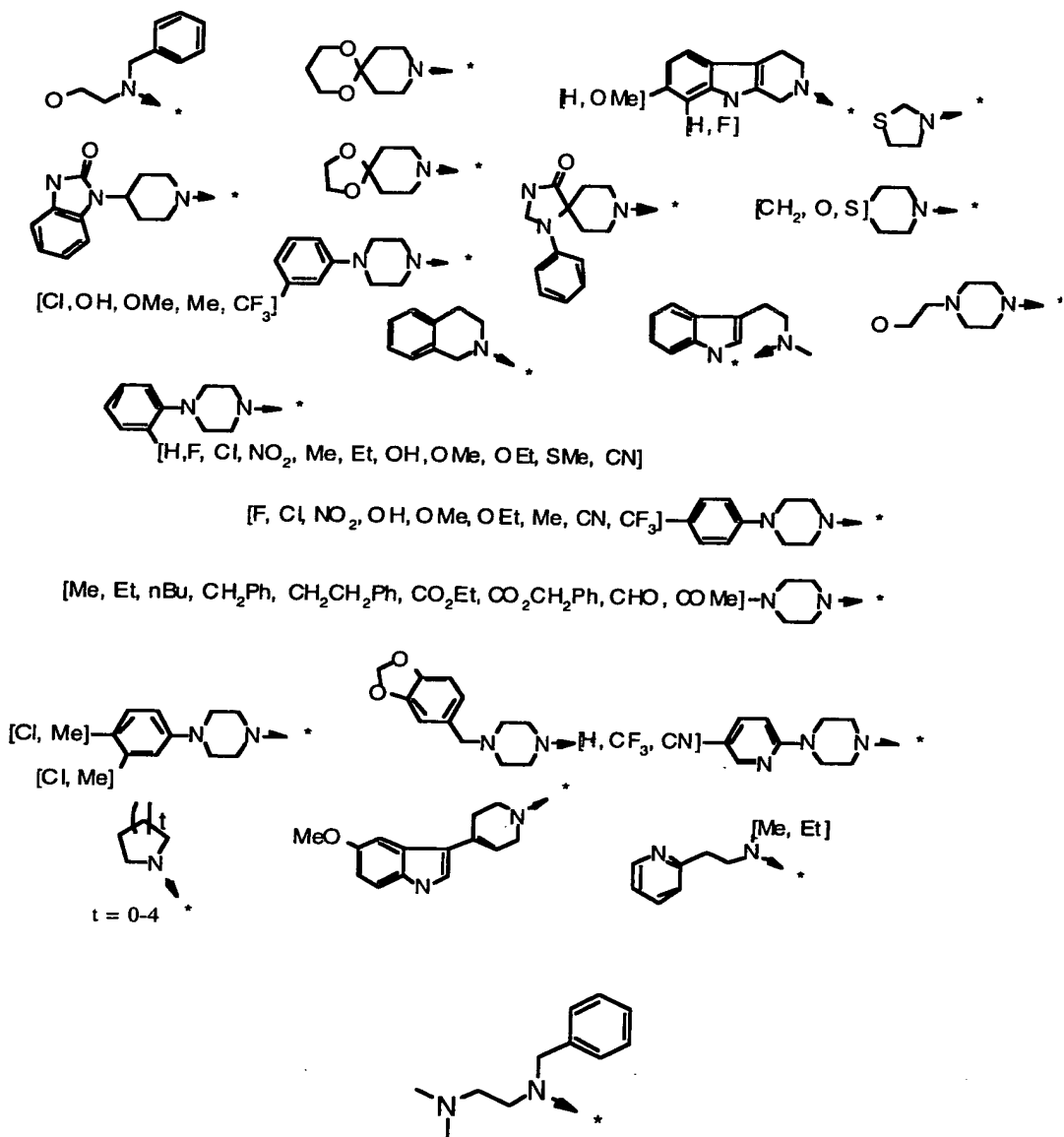
- Groupes R5

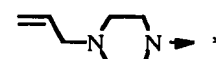
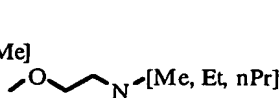
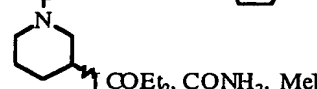
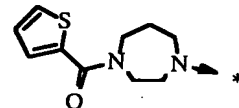
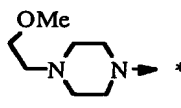
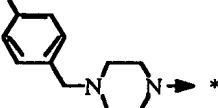
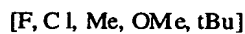
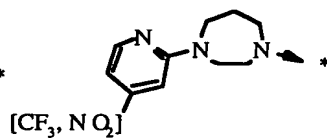
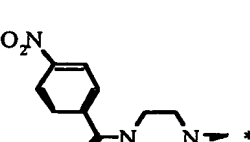
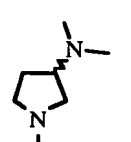
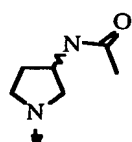
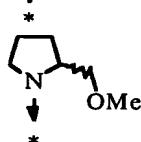
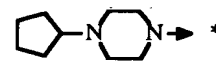
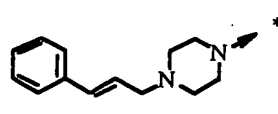
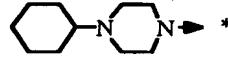
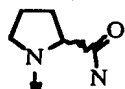
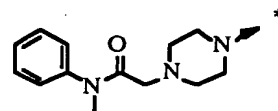
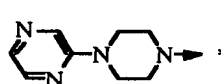
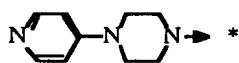
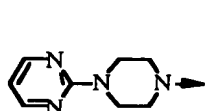
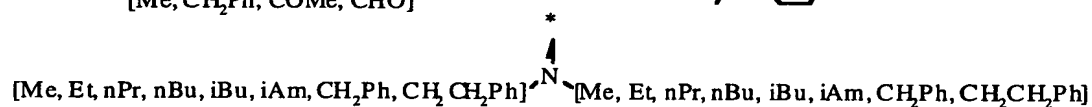
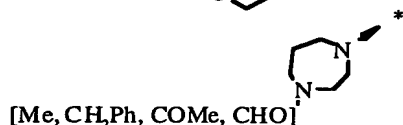
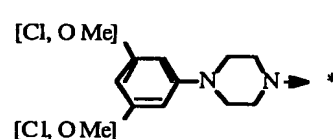
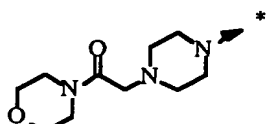
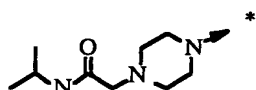
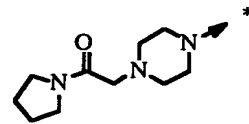
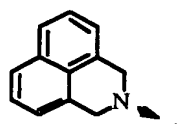
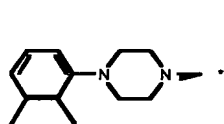
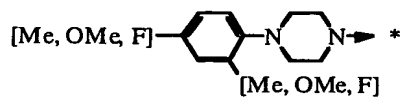
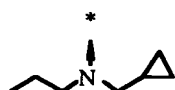
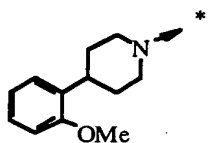
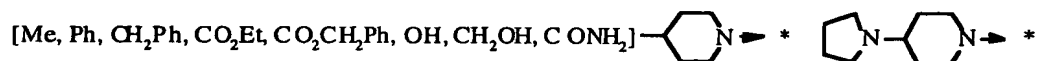
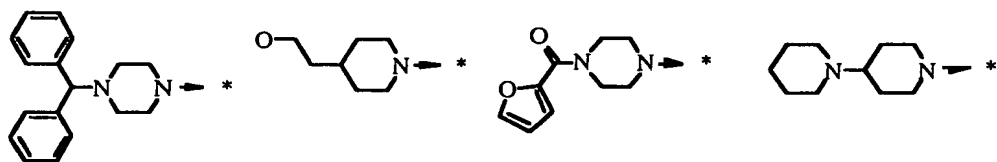


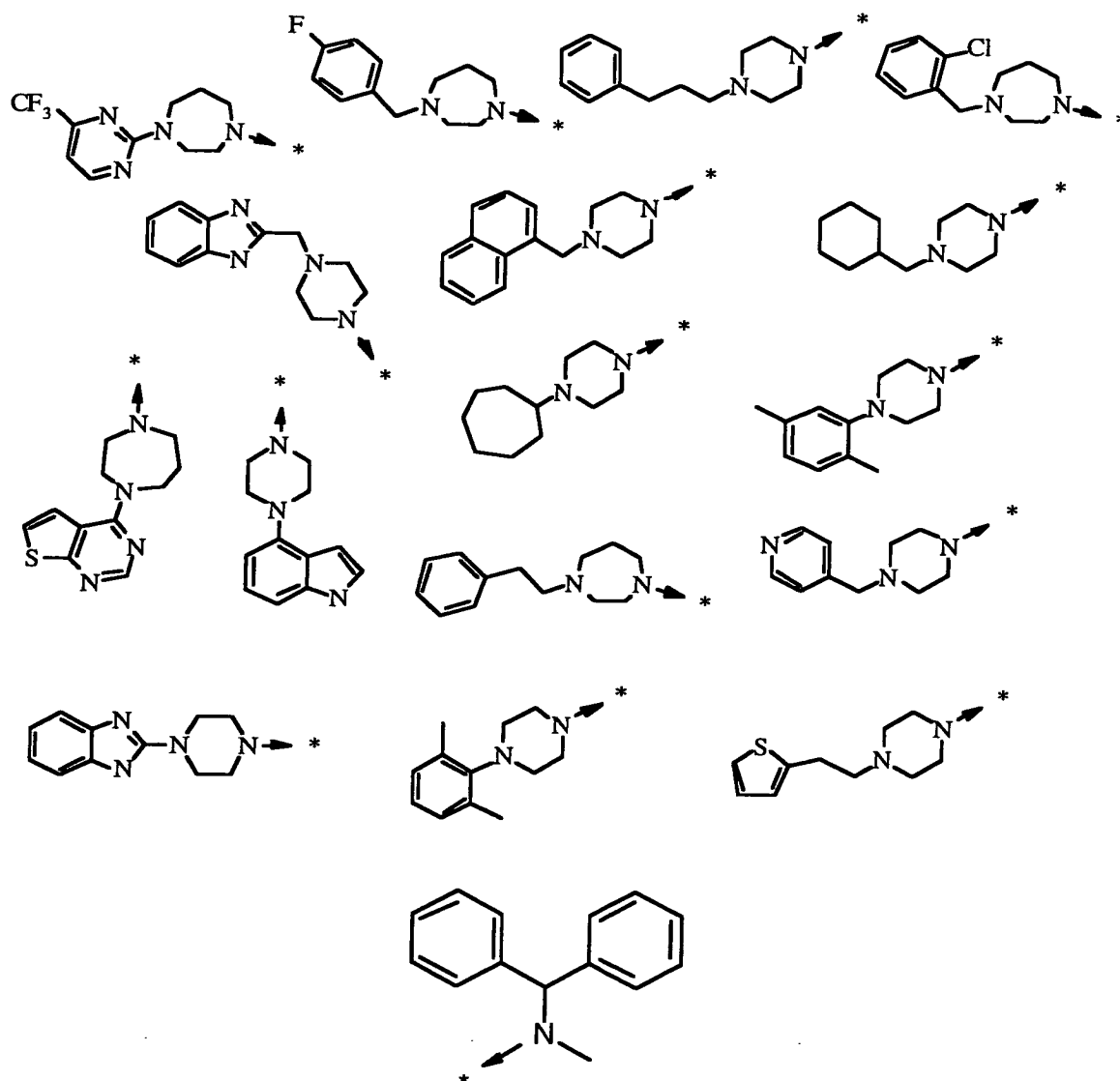










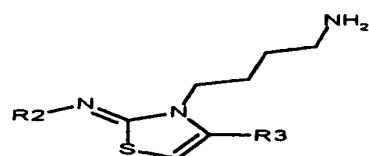


## **EXEMPLES**

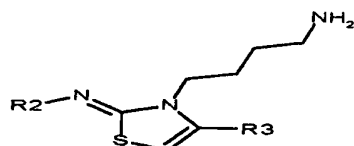
Ci-après sont repris dans des tableaux des exemples obtenus selon les méthodes A, B et C décrites ci-dessus.

5 Les composés obtenus ont été caractérisés grâce à leur temps de rétention (tr) et à la spectrométrie de masse (MH<sup>+</sup>).

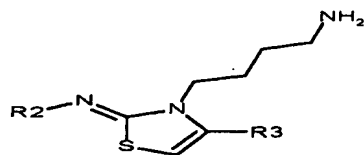
Ces exemples sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.



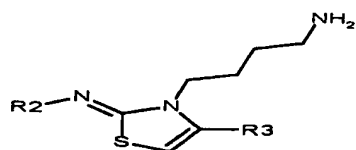
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		91,17%*	3,1	304,2	A
		93,08%*	3,4	338,2	A
		94,08%*	3,6	352,2	A
		93,34%*	3,4	338,2	A
		96,56%*	3,3	342,2	A
		96,44%*	3,5	366,2	A
		91,91%*	3,9	393,3	A
		96,45%*	3,4	358,2	A
		95,67%*	3,3	382,2	A
		94,54%*	3,7	408,0	A
		54,43%*	2,9	305,2	A
		50,45%*	3,1	339,2	A
		48,91%*	3,4	535,2	A
		39,37%*	3,3	339,2	A
		49,55%*	3,1	343,2	A
		42,35%*	3,3	366,2	A
		43%	3,7	394,3	A
		56,74%*	3,2	359,2	A
		45,38%*	3,1	383,2	A



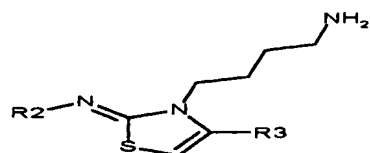
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		45,78%*	3,3	409,0	A
		96,87%*	3,4	332,3	A
		92,82%*	3,7	366,3	A
		90,68%*	3,8	380,3	A
		93,7%*	3,8	366,3	A
		94,44%*	3,6	370,2	A
		89,15%*	3,8	393,2	A
		90,18%*	4,1	410,2	A
		96,77%*	3,8	386,2	A
		95,82%*	3,7	410,2	A
		93,43%*	4,2	436,1	A
		88,44%*	3,6	329,3	A
		91,87%*	4,0	363,2	A
		88,65%*	4,2	377,2	A
		94,11%*	4,2	363,2	A
		95,29%*	4,1	376,2	A
		92,84%*	4,4	390,2	A
		94,11%*	4,5	418,3	A
		95,08%*	4,3	383,1	A



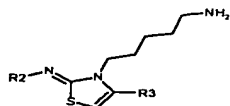
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		95,19%*	4,1	407,2	A
		93,07%*	4,7	433,1	A
		96,41%*	3,3	332,3	A
		92,99%*	3,6	366,3	A
		95,63%*	3,8	380,3	A
		95,64%*	3,6	366,3	A
		96,06%*	3,5	370,2	A
		87,04%*	3,7	390,2	A
		80,99%*	4,0	421,3	A
		97,14%*	3,7	436,1	A
		94,63%*	3,6	410,2	A
		95,68%*	3,9	436,1	A
		82,13%*	3,7	368,2	A
		90,78%*	3,9	402,2	A
		85,59%*	4,1	416,2	A
		94,49%*	4,1	402,2	A
		95,12%*	4,0	406,2	A
		93,63%*	4,2	429,2	A
		93,67%*	4,4	457,2	A



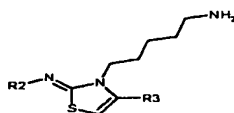
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		96,09%*	4,2	422,1	A
		91,68%*	4,0	446,2	A
		94,52%*	4,7	472,0	A
		97,04%*	3,1	348,2	A
		93,6%*	3,4	382,2	A
		93,49%*	3,5	396,2	A
		94,71%*	3,4	382,1	A
		96,34%*	3,2	386,2	A
		94,5%*	3,4	409,2	A
		93,46%*	3,8	437,2	A
		95,46%*	3,4	402,1	A
		95,71%*	3,3	426,2	A
		92,42%*	3,6	452,2	A
		98,16%*	3,7	324,2	A
		91,26%*	4,0	388,2	A
		81,92%*	4,1	402,2	A
		96,1%*	4,1	388,2	A
		96,18%*	4,0	392,2	A
		94,2%*	4,2	415,2	A



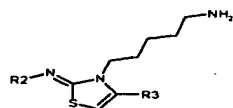
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		93,38%*	4,4	443,3	A
		96,38%*	4,3	408,1	A
		94,25%*	4,0	432,2	A
		95,62%*	4,7	458,1	A



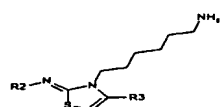
R2	R3	Pureté	tr (min)	MB+	Méthode
		97%	3,4	338,2	A
		94%	3,5	352,3	A
		94%	3,6	352,3	A
		97%	3,4	356,2	A
		86%	4,0	422,2	A
		98%	4,0	407,3	A
		7%	3,7	391,3	A
		92%	4,1	378,2	A
		95%	3,4	435,2	A
		97%	3,9	422,1	A
		43%	3,2	339,2	A
		32%	3,3	353,2	A
		39%	3,5	353,2	A
		38%	3,3	357,2	A
		42%	3,8	423,2	A
		41%	3,9	408,2	A
		14%	3,4	392,2	A
		39%	3,6	378,2	A
		28%	3,2	436,2	A
		35%	3,6	423,1	A
		95%	4,7	464,1	A
		89%	4,6	478,2	A
		82%	4,9	478,1	A
		92%	4,8	482,1	A
		90%	5,4	548,1	A
		88%	5,1	533,2	A
		9%	4,5	517,1	A
		95%	5,5	504,1	A



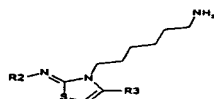
R2	R3	Pureté	tr (min)	MD+	Méthode
		80%	4,4	561,1	A
		89%	5,4	548,0	A
		96%	4,9	422,2	A
		91%	4,9	436,2	A
		88%	5,1	436,2	A
		95%	5,0	440,2	A
		81%	5,8	508,2	A
		83%	5,3	491,2	A
		3%	4,7	475,3	A
		91%	5,6	462,2	A
		92%	4,8	519,2	A
		92%	5,5	508,1	A
		98%	3,8	368,3	A
		97%	3,8	380,3	A
		98%	3,8	380,3	A
		98%	3,7	384,2	A
		97%	4,2	450,2	A
		96%	4,2	435,3	A
		21%	3,9	419,3	A
		88%	4,3	406,2	A
		97%	3,7	463,3	A
		82%	4,1	450,1	A
		93%	3,4	417,2	A
		94%	3,5	431,2	A
		95%	3,7	431,2	A
		95%	3,6	435,2	A
		94%	4,3	501,2	A
		93%	4,1	488,6	A



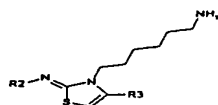
R2	R3	Pureté	tr (min)	MS+	Méthode
		94%	4,3	457,2	A
		92%	3,4	514,2	A
		85%	4,2	501,1	A
		97%	3,4	382,2	A
		94%	3,5	396,2	A
		97%	3,8	396,2	A
		97%	3,4	400,2	A
		97%	4,0	466,2	A
		85%	4,0	451,3	A
		15%	3,6	435,2	A
		84%	4,0	422,2	A
		85%	3,5	479,3	A
		95%	3,8	466,1	A
		96%	4,1	388,2	A
		90%	4,1	402,2	A
		96%	4,3	402,2	A
		96%	4,2	406,2	A
		97%	4,8	472,3	A
		85%	4,6	457,3	A
		96%	5,1	428,2	A
		88%	4,0	465,3	A
		97%	4,9	472,1	A



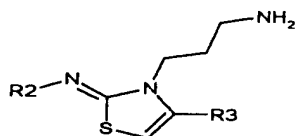
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		93%	3,5	332,3	A
		98%	3,8	370,3	A
		97%	3,9	393,3	A
		98%	4,3	436,2	A
		98%	4,1	431,2	A
		99%	4,8	488,2	A
		98%	3,7	410,2	A
		98%	4,3	410,3	A
		98%	4,4	392,2	A
		98%	4,7	456,2	A
		98%	4,1	374,3	A
		98%	4,4	412,3	A
		97%	4,5	435,3	A
		98%	4,8	478,3	A
		98%	4,8	473,3	A
		94%	5,4	530,3	A
		97%	4,3	452,3	A
		85%	4,7	452,4	A
		98%	5,1	434,3	A
		93%	5,3	498,3	A
		98%	4,6	458,2	A
		97%	5,2	496,1	A
		96%	5,3	519,1	A
		97%	5,7	562,1	A
		98%	5,6	557,1	A
		98%	6,2	614,1	A
		96%	5,0	536,1	A
		85%	5,7	536,2	A
		98%	5,9	518,1	A
		97%	6,3	582,1	A



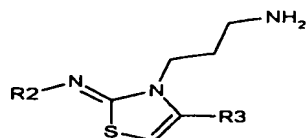
R2	R3	Pureté	tr (min)	MSI+	Méthode
		98%	4.2	357.3	A
		98%	4.7	395.2	A
		97%	4.9	418.2	A
		98%	5.3	461.2	A
		98%	5.1	456.2	A
		97%	5.7	513.2	A
		98%	4.5	435.2	A
		98%	5.2	435.3	A
		95%	5.4	417.2	A
		95%	5.8	481.2	A
		98%	3.6	350.3	A
		98%	4.0	388.2	A
		95%	4.1	411.2	A
		98%	4.4	454.2	A
		97%	4.4	449.2	A
		98%	5.0	506.2	A
		98%	3.9	428.2	A
		97%	4.4	428.3	A
		98%	4.6	410.2	A
		98%	5.0	474.2	A
		94%	5.4	411.2	A
		98%	5.6	449.2	A
		98%	5.8	472.2	A
		98%	6.0	515.2	A
		98%	5.7	510.1	A
		91%	6.3	567.2	A
		98%	5.5	489.2	A
		98%	6.4	489.3	A
		97%	6.0	471.2	A
		98%	6.5	535.1	A



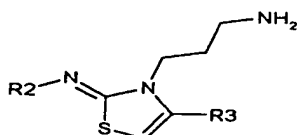
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		98%	4,0	426,3	A
		98%	4,3	464,2	A
		98%	4,4	487,3	A
		97%	4,8	530,2	A
		98%	4,8	525,2	A
		96%	5,4	562,2	A
		95%	4,2	504,3	A
		97%	4,7	504,3	A
		98%	5,0	486,2	A
		97%	5,3	550,2	A
		98%	3,4	411,2	A
		95%	3,9	449,2	A
		96%	4,1	472,3	A
		95%	4,5	516,2	A
		95%	4,4	510,2	A
		94%	5,0	567,2	A
		96%	3,7	489,2	A
		98%	4,4	489,3	A
		96%	4,6	471,2	A
		97%	5,0	535,2	A



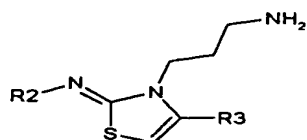
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		98,1%*	3,2	290,2	A
		96,98%*	3,8	324,2	A
		69,31%*	3,9	355,2	A
		99,31%*	3,8	335,2	A
		99,42%*	3,9	324,2	A
		98%*	4,0	351,2	A
		98,74%*	4,1	388,1	A
		93,57%*	4,2	379,3	A
		82,42%*	5,2	446,2	A
		98,8%*	3,7	368,2	A
		98,57%*	3,9	332,3	A
		92,36%*	4,4	366,3	A
		82,35%*	4,6	397,2	A
		98,4%*	4,5	377,3	A
		97,37%*	4,5	388,3	A
		95,48%*	4,6	393,3	A
		98,71%*	4,8	430,2	A
		90,95%*	4,8	421,3	A
		98,76%*	5,7	488,2	A
		97,74%*	4,3	410,3	A
		98,57%*	3,4	369,2	A



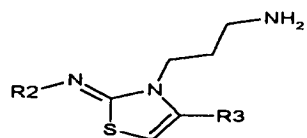
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		94,94%*	3,9	403,2	A
		98,14%*	3,8	434,2	A
		97,92%*	3,8	414,1	A
		98,18%*	4,1	403,2	A
		96,21%*	4,1	430,2	A
		98,39%*	4,3	467,1	A
		96,82%*	4,5	458,2	A
		98,36%*	4,9	525,2	A
		97,11%*	3,8	447,2	A
		96,59%*	4,3	354,2	A
		93,37%*	5,0	388,2	A
		68,79%*	5,0	419,2	A
		97,86%*	4,9	399,2	A
		96,05%*	5,1	388,2	A
		96,91%*	5,2	415,2	A
		98,64%*	5,3	452,1	A
		89,55%*	5,5	443,2	A
		65,53%*	5,9	510,2	A
		97,86%*	4,9	432,2	A
		93,2%*	5,1	389,2	A
		94,6%*	5,3	403,1	A



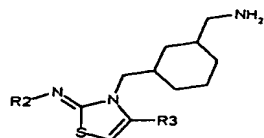
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		97,63%*	5,1	434,1	A
		99,17%*	5,1	414,1	A
		99,19%*	5,4	403,1	A
		98,35%*	5,4	430,2	A
		99,44%*	5,5	467,1	A
		97,42%*	5,9	458,2	A
		99,54%*	5,9	525,1	A
		98,58%*	5,2	447,2	A
		95,73%*	4,4	396,3	A
		92,94%*	5,1	430,3	A
		54,03%*	5,2	461,2	A
		91,86%*	5,1	441,2	A
		95,89%*	5,2	430,3	A
		96,07%*	5,3	457,3	A



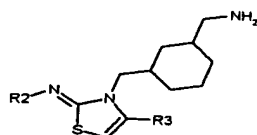
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		96,95%*	5,5	494,2	A
		87,06%*	5,5	485,3	A
		35,69%*	6,2	552,2	A
		96,72%*	5,0	474,3	A
		83,95%*	5,2	380,2	A
		92,88%*	5,4	414,2	A
		92,01%*	5,1	445,2	A
		97,47%*	5,1	425,1	A
		98,13%*	5,5	414,2	A
		97,29%*	5,5	441,1	A
		97,02%*	5,5	478,1	A
		93,36%*	6,0	469,2	A
		98,38%*	5,9	536,1	A
		96,53%*	5,3	458,2	A
		98,74%*	4,1	340,3	A
		93,43%*	4,7	374,2	A
		98,99%*	4,8	405,2	A



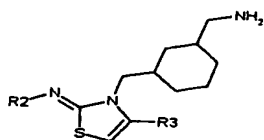
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		97,87%*	4,7	385,2	A
		98,13%*	4,8	374,2	A
		97,26%*	4,9	401,2	A
		98,8%*	5,1	438,1	A
		95,83%*	5,1	429,3	A
		98,56%*	5,8	496,2	A
		97,57%*	4,6	418,2	A



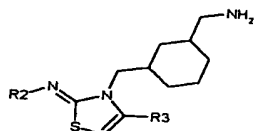
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		93	3,7	358,2	A
		68+30	4,0+4,1	398,2	A
		69+31	4,5+4,6	462,2	A
		66+27	4,7+4,8	484,3	A
		67+31	4,4+4,6	457,2	A
		67+30	4,3+4,5	541,2	A
		62+33	3,9+4,0	438,2	A
		64+30	3,5+3,6	447,3	A
		65+30	4,7+4,9	418,2	A
		68+29	3,8+3,9	372,3	A
		69+29	4,2+4,3	410,2	A
		68+30	4,6+4,8	476,2	A
		61+32	4,8+4,89	498,3	A
		66+30	4,55+4,71	471,2	A
		68+29	4,46+4,58	555,2	A
		22+11	5,13+5,22	520,4	A
		67+24	4,09+4,14	450,3	A
		71+23	3,7+3,74	481,3	A
		67+31	4,82+5,02	432,2	A
		66+31	4,14+4,39	404,3	A
		65+31	4,74+4,94	442,2	A



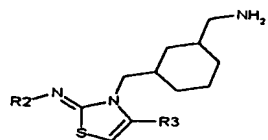
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		65+31	5,25+5,47	508,2	A
		62+29	5,28+5,5	530,3	A
		65+30	5,21+5,38	503,2	A
		63+30	5,03+5,24	587,2	A
		64+30	5,59+5,84	552,3	A
		58+28	4,49+4,66	482,3	A
		64+26	4,01+4,11	493,3	A
		65+31	5,54+5,71	464,2	A
		57+24	4,08+4,19	399,3	A
		62+28	4,52+4,7	437,2	A
		62+28	5+5,2	503,2	A
		58+26	5,08+5,25	525,3	A
		62+29	4,98+5,19	498,2	A
		62+29	4,82+4,99	582,2	A
		62+28	5,39+5,58	547,3	A
		56+26	4,37+4,48	477,3	A
		64+32	5,32+5,55	459,2	A
		94	6,4	505,2	A
		98	6,4	542,1	A
		25+72	6,74+6,77	608,1	A
		92	7,1	630,2	A



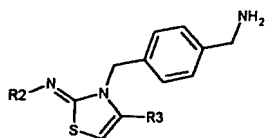
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		23+73	6,38+6,42	603,1	A
		26+69	6,73+6,76	687,1	A
		60	7,6	652,3	A
		82	6,4	582,1	A
		94	5,7	593,2	A
		22+73	6,68+6,74	564,1	A
		59+27	4,88+5,13	403,3	A
		67+30	5,35+5,44	441,2	A
		64+34	5,84+5,92	507,2	A
		62+28	6+6,13	529,3	A
		97	5,6	502,2	A
		65+32	5,71+5,8	588,2	A
		49+23	6,45+6,58	551,3	A
		61+26	5,18+5,3	481,2	A
		45+21	4,57+4,68	492,3	A
		84	5,9	463,2	A
		56+26	4,65+4,89	410,2	A
		64+30	5,29+5,47	448,2	A
		65+30	5,76+5,95	514,2	A
		63+27	5,8+6,02	536,2	A
		65+31	5,71+5,81	509,1	A



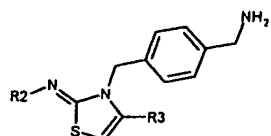
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		62+32	5,59+5,78	593,1	A
		30+14	6,22+6,45	558,3	A
		57+26	5,01+5,2	488,2	A
		54+26	4,46+4,81	499,2	A
		27+11	6,09+6,18	470,2	A
		63+29	4,53+4,6	464,3	A
		65+30	4,78+4,93	502,3	A
		61+28	5,16+5,35	568,2	A
		59+25	5,3+5,42	590,3	A
		60+30	5,12+5,34	563,2	A
		63+32	5,01+5,17	647,2	A
		59+26	5,55+5,7	612,4	A
		52+14	4,35+4,4	553,3	A



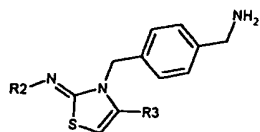
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		61+29	5,38+5,64	524,3	A



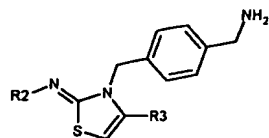
R2	R3	Pureté	tr (min)	[M+H] <sup>+</sup>	Méthode
		88,58%*	4,52	442,2	A
		94,69%*	4,72	432,2	A
		95,01%*	4,78	455,2	A
		98,63%*	5,19	493,1	A
		95,86%*	4,99	577,1	A
		95,18%*	4,44	472,2	A
		96,38%*	4	483,2	A
		94,5%*	5,35	498,0	A
		94,16%*	5,61	454,2	A
		83,04%*	5,43	526,0	A
		94,95% <sup>M</sup>	5,4	516,0	A
		93,44%*	5,52	539,0	A
		97,12%*	5,48	577,0	A
		92,74%*	5,69	661,0	A
		92,25%*	5,27	556,0	A
		92,04%*	4,7	567,0	A
		89,79%*	5,73	581,9	A
		87,84%*	5,77	538,0	A
		84,47%*	4,74	446,1	A
		92,63%*	4,9	436,1	A
		91,29%*	5	459,1	A



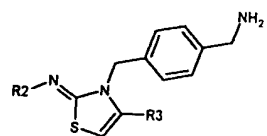
R2	R3	Pureté	tr (min)	[M+H] <sup>+</sup>	Méthode
		72,47%M	5	487,2	A
		94,99%*	5,19	497,1	A
		91,74%*	5,18	581,1	A
		91,51%*	4,67	476,1	A
		89,66%*	4,16	487,1	A
		91,75%*	5,38	502,0	A
		89,98%*	5,48	458,1	A
		87,17%*	5,26	484,1	A
		95,78%*	5,41	474,1	A
		94,64%*	5,51	497,1	A
		97,49%*	5,64	535,0	A
		96,23%*	5,69	619,0	A
		94,42%*	5,21	514,1	A
		94,78%*	4,67	525,1	A
		92,78%*	5,84	539,9	A
		91,01%*	5,93	496,1	A
		82,42%*	4,82	492,2	A
		92,23%*	5,03	482,1	A
		90,47%*	5,08	505,2	A
		33,43%*	5,14	533,2	A
		97,62%*	5,45	543,1	A



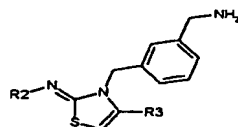
R2	R3	Pureté	tr (min)	[M+H] <sup>+</sup>	Méthode
		93,93%*	5,26	627,1	A
		93,64%*	4,78	522,1	A
		94%*	4,34	533,2	A
		91,69%*	5,6	548,0	A
		92,69%*	5,82	504,1	A
		84,97%*	5,76	468,1	A
		95,48%*	5,54	458,0	A
		93,36%*	5,74	481,0	A
		85,33%*	6,21	509,1	A
		97,44%*	5,62	519,0	A
		92,0%M	5,91	602,9	A
		91,47%*	5,54	498,1	A
		91,4%*	4,98	509,1	A
		88,7%M	5,9	523,9	A
		88,58%*	5,88	480,1	A
		88,2%*	4,69	506,2	A
		93,15%*	4,87	496,2	A
		91,29%*	4,92	519,2	A



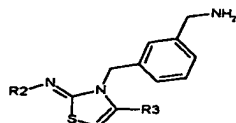
R2	R3	Pureté	tr (min)	[M+H] <sup>+</sup>	Méthode
		26,9%M	5,01	547,2	A
		93,94%*	5,26	557,1	A
		93,21%*	5,08	641,1	A
		95,71%*	4,64	538,2	A
		95,33%*	4,24	547,2	A
		92,31%*	5,39	562,0	A
		92,07%*	5,6	518,1	A
		75,31%*	4,59	494,1	A
		97,12%*	4,73	484,1	A
		95,44%*	4,81	507,1	A
		10,7%M	4,9	535,1	A
		96,49%*	5,07	545,0	A
		96,58%*	4,98	629,1	A
		95,2%M	4,5	524,1	A



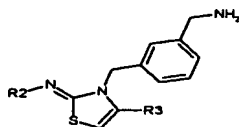
R2	R3	Pureté	tr (min)	[M+H] <sup>+</sup>	Méthode
		96,07%*	4,06	535,1	A
		95,37%*	5,22	550,0	A
		94,15%*	5,36	506,1	A



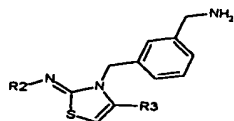
R2	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		45,6%*	377,1	5,0	A
		79%*	431,1	5,2	A
		56,88%*	442,1	4,8	A
		78,23%*	415,1	5,0	A
		78,49%*	438,1	5,3	A
		82,63%*	481,1	5,5	A
		72,83%*	503,2	5,8	A
		79,08%*	560,0	5,4	A
		72,11%*	481,0	5,3	A
		78,89%*	441,1	5,0	A
		94,58%*	388,1	4,6	A
		95,47%*	440,0	5,3	A
		95,32%*	451,1	5,1	A
		95,21%*	424,1	5,2	A
		93,48%*	447,1	5,4	A
		96,15%*	480,1	5,7	A
		88,55%*	512,1	5,8	A
		92,96%*	569,0	5,6	A
		92,8%*	480,0	5,6	A
		92%*	450,1	5,0	A
		98,52%*	397,1	4,9	A
		98,15%*	451,1	5,3	A
		98,17%*	462,1	5,0	A
		98,38%*	435,1	5,2	A



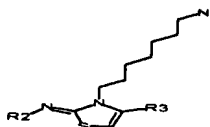
R2	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		96,28%*	458,1	5,3	A
		98,55%*	501,1	5,6	A
		99,39%*	523,2	5,9	A
		95,82%*	580,0	5,5	A
		94,26%*	501,0	5,5	A
		93,51%*	481,1	5,1	A
		98,5%*	408,2	4,3	A
		97,25%*	482,1	5,0	A
		98,41%*	473,2	4,8	A
		96,37%*	448,2	4,9	A
		94,75%*	489,2	4,9	A
		98,99%*	512,2	5,3	A
		90,81%*	534,2	5,3	A
		96,33%*	591,1	5,2	A
		93,56%*	512,0	5,5	A
		95,04%*	472,2	4,7	A
		95,57%*	420,1	5,1	A
		95,6%*	474,1	5,6	A
		93,87%*	485,1	5,4	A
		95,15%*	458,1	5,5	A
		94,28%*	481,1	5,7	A
		94,67%*	524,1	5,9	A
		88,4%*	546,1	6,2	A
		92,68%*	603,1	5,8	A



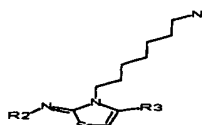
R2	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		89,89%*	524,0	5,9	A
		92,38%*	484,1	5,4	A
		98,22%*	380,2	3,8	A
		98,47%*	434,1	4,4	A
		98,57%*	445,1	4,2	A
		95,72%*	418,1	4,3	A
		94,49%*	441,1	4,3	A
		95,59%*	484,1	4,7	A
		89,52%*	508,2	4,8	A
		95,51%*	563,1	4,5	A
		92,2%*	484,0	4,8	A
		93,7%*	444,1	4,1	A
		95,47%*	418,1	4,3	A
		95,75%*	470,1	5,1	A
		95,6%*	481,1	4,8	A
		95,42%*	454,1	5,0	A
		94,4%*	477,1	5,1	A
		95,9%*	520,0	5,4	A
		89,51%*	542,1	5,5	A
		94,03%*	599,0	5,3	A
		92,99%*	519,9	5,4	A
		92,31%*	480,1	4,7	A
		92,03%*	585,8	6,0	A
		96,71%*	639,8	6,2	A



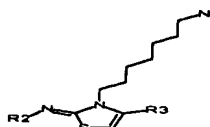
R2	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		95,83%*	650,8	5,8	A
		96%*	623,8	6,0	A
		94,71%*	646,9	6,2	A
		95,04%*	689,8	6,4	A
		88,65%*	711,9	6,7	A
		94,97%*	769,8	6,4	A
		95,01%*	689,7	6,4	A
		93,72%*	649,8	6,0	A



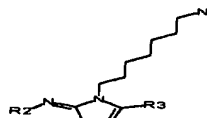
R2	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		97,55%*	4,07	408,2	A
		89,6%*	4,15	458,1	A
		98,56%*	4,04	421,2	A
		54,68%*	4,37	449,2	A
		92,74%*	4,85	516,1	A
		92,59%*	4,27	459,1	A
		94,27%*	3,87	438,2	A
		92,66%*	4,41	444,2	A
		92,28%*	3,5	449,2	A
		92,42%*	4,53	420,2	A
		86,71%*	4,23	422,2	A
		93,76%*	4,38	472,1	A
		88,79%*	4,27	435,2	A
		64,26%*	4,53	463,3	A
		93,82%*	5,15	530,2	A
		93,6%*	4,55	473,2	A
		86,66%*	4,07	452,2	A
		93,48%*	4,65	458,2	A
		91,81%*	3,71	463,2	A
		91,67%*	4,85	434,2	A
		83,12%*	4,38	436,2	A
		92,77%*	4,56	486,1	A
		88,92%*	4,43	449,2	A
		80,44%*	4,65	477,3	A



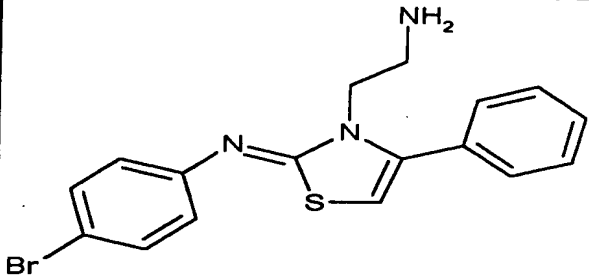
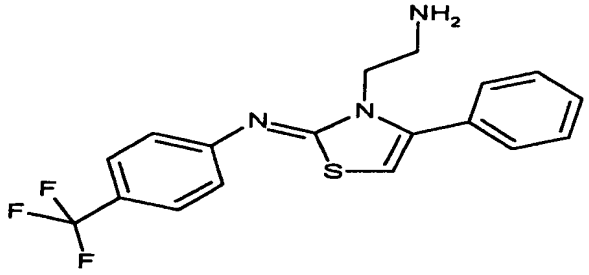
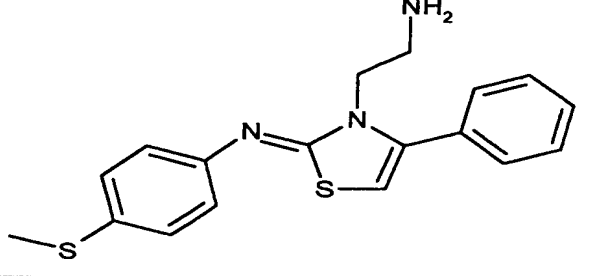
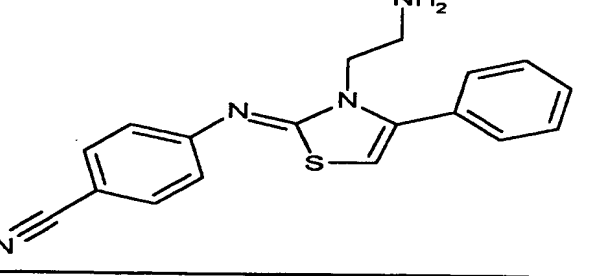
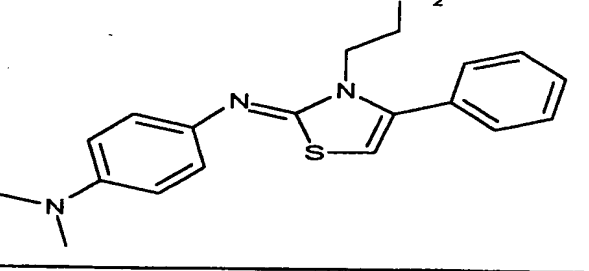
R2	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		93,08%*	5,34	544,2	A
		94,3%*	4,75	487,2	A
		93,24%*	4,23	466,2	A
		94%*	4,82	472,3	A
		92,17%*	3,88	477,3	A
		91,76%*	5,06	448,2	A
		83,1%*	4,62	419,2	A
		93,09%*	5,06	469,1	A
		88%*	4,89	432,2	A
		88,55%*	5,02	460,2	A
		93,22%*	5,69	527,2	A
		91,82%*	5,11	470,2	A
		90,21%*	4,53	449,2	A
		91,97%*	5,4	455,2	A
		90,22%*	3,99	460,2	A
		93,03%*	5,41	431,2	A
		86,17%*	4,05	424,2	A
		91,84%*	4,17	474,1	A
		90,2%*	4,04	437,2	A
		88,41%*	4,34	465,2	A
		93,58%*	4,91	532,2	A
		93,44%*	4,3	475,2	A
		87,97%*	3,86	454,2	A
		91,8%*	4,47	460,3	A

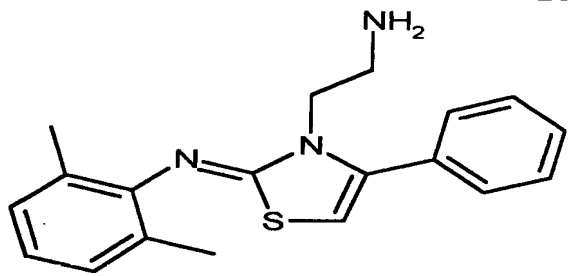
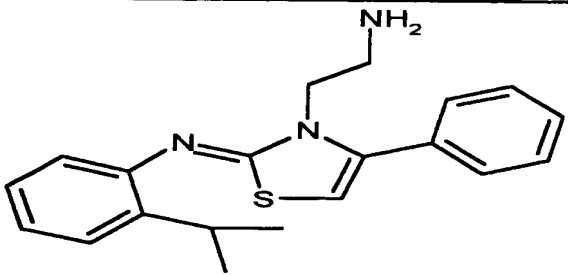
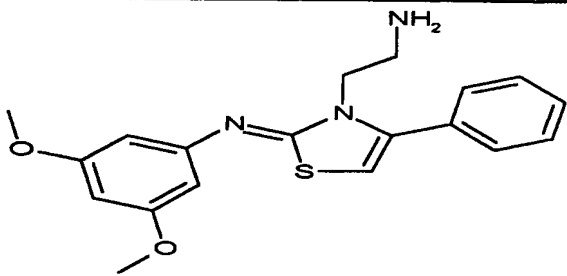
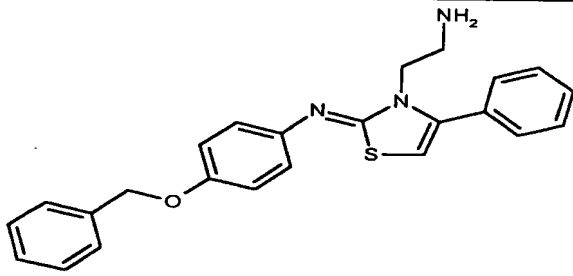
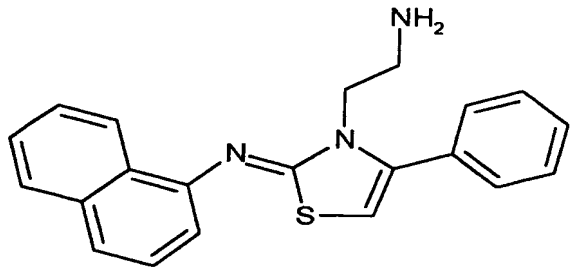


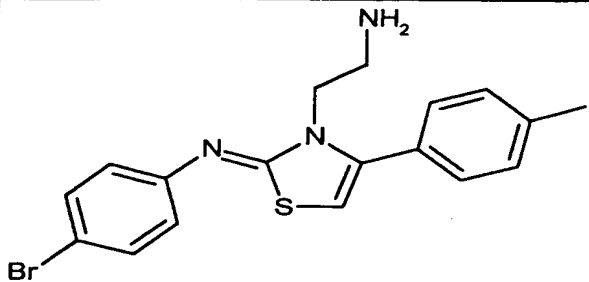
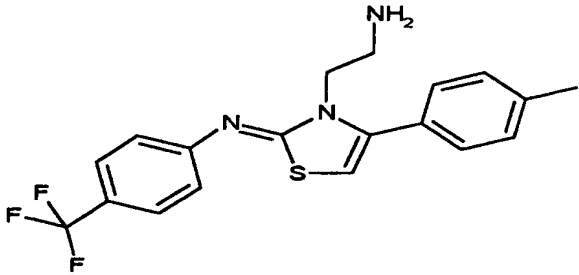
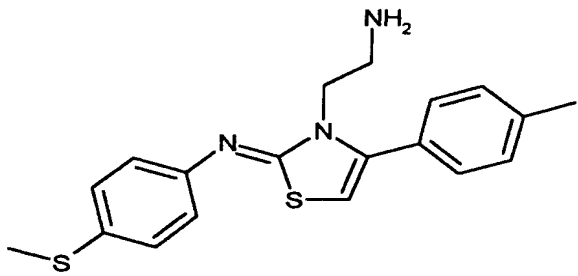
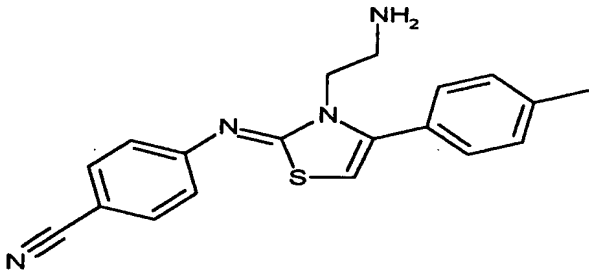
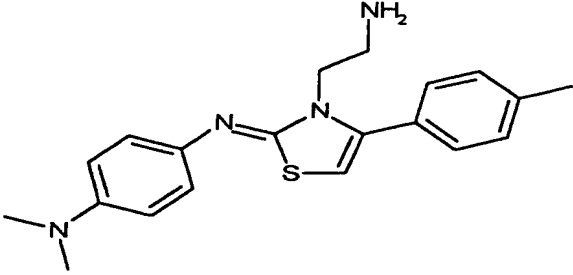
R2	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		90,76%*	3,48	465,2	A
		92,02%*	4,55	436,2	A
		85,93%*	5,19	541,3	A
		92,42%*	5,6	591,1	A
		88,75%*	5,45	554,2	A
		88,75%*	5,58	582,3	A
		93,2%*	6,06	649,2	A
		84,11%*	5,55	592,2	A
		90%*	5,09	571,2	A
		93,38%*	5,91	577,3	A
		91,44%*	4,53	582,2	A
		92,13%*	5,84	553,2	A
		76,67%*	5,06	490,2	A
		91,26%*	5,56	540,0	A
		88,75%*	5,39	503,1	A
		91,08%*	5,47	531,2	A
		92,21%*	6,13	598,1	A
		84,82%*	5,59	541,0	A
		88,04%*	5,04	520,1	A
		91,83%*	5,91	526,1	A
		88,42%*	4,49	531,1	A
		90,35%*	5,89	502,1	A
		83,39%*	4,41	458,2	A
		91,57%*	4,72	508,1	A

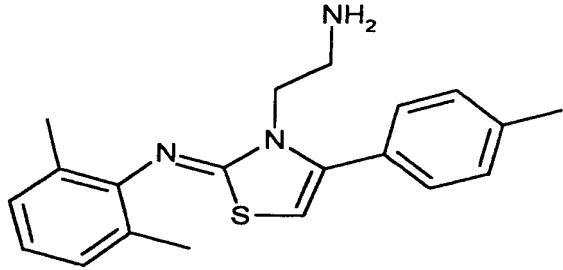
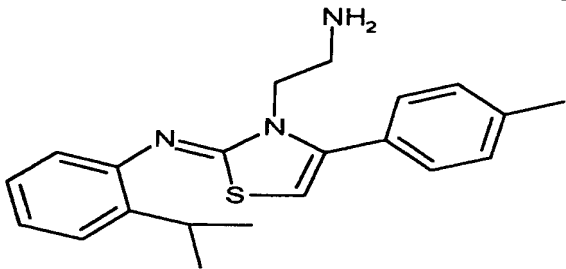
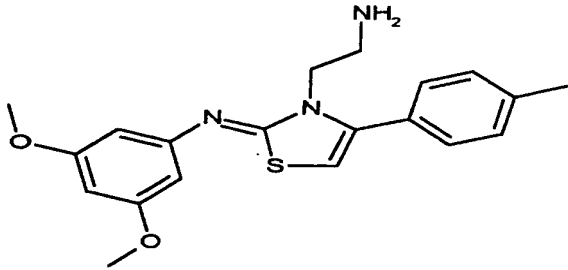
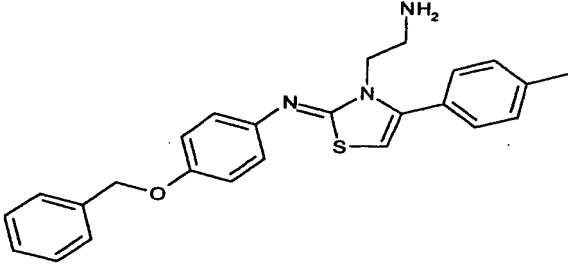
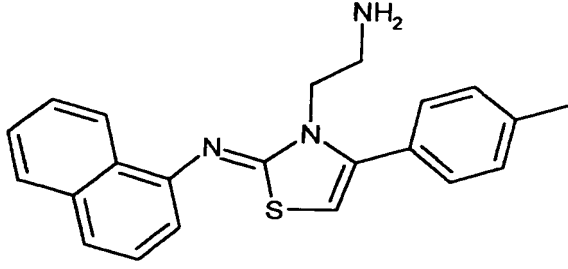


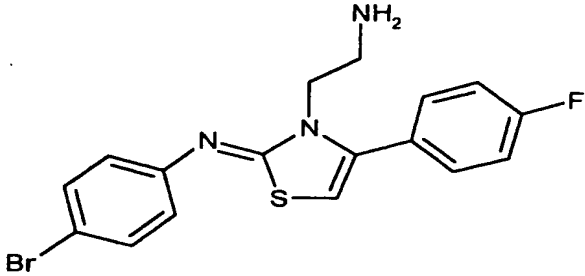
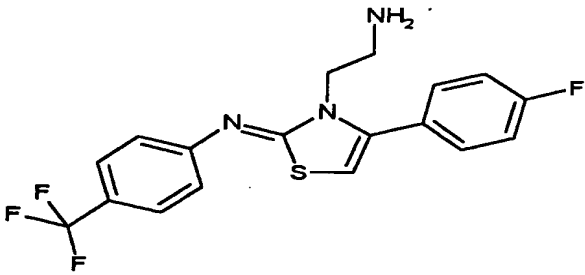
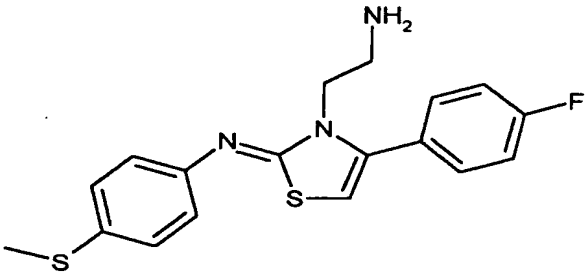
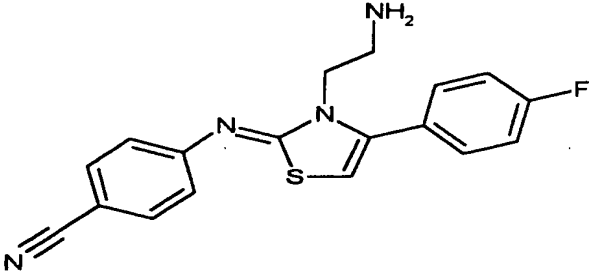
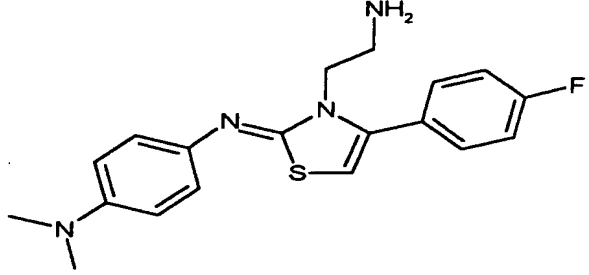
R2	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		87,84%*	4,57	471,2	A
		57,77%*	4,71	499,2	A
		92,86%*	5,54	566,1	A
		83,51%*	4,93	509,1	A
		88,33%*	4,29	488,2	A
		83,86%*	4,99	494,2	A
		81,75%*	3,88	499,2	A
		81,86%*	5,22	470,2	A

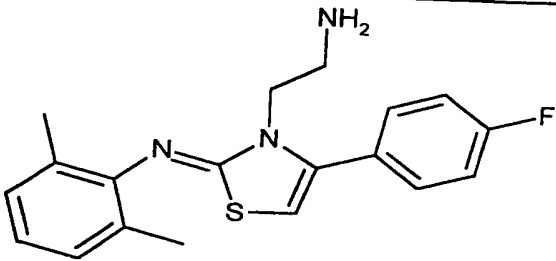
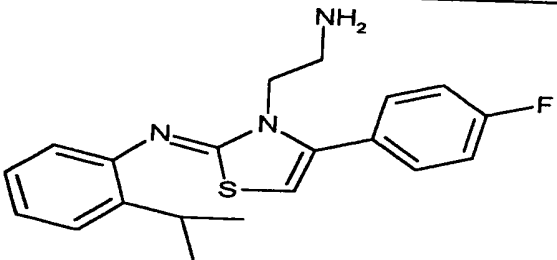
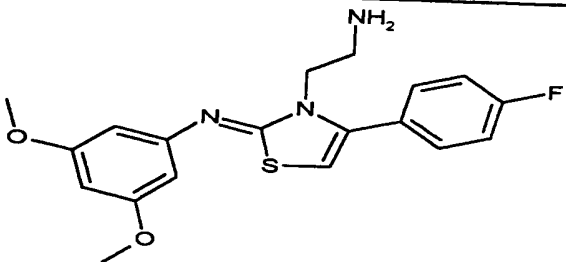
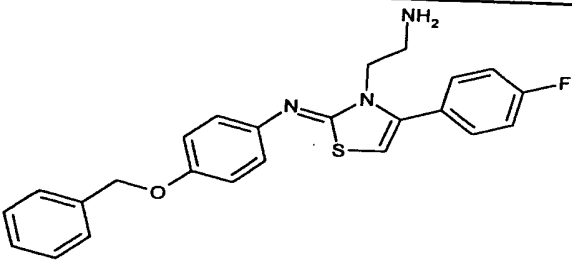
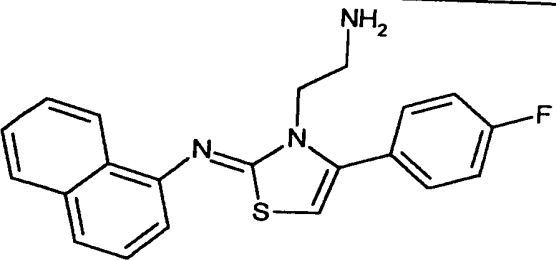
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
	95%	7,3	374,1
	87%	7,6	364,2
	84%	6,8	342,2
	79%	6,6	321,2
	81%	5,0	339,3

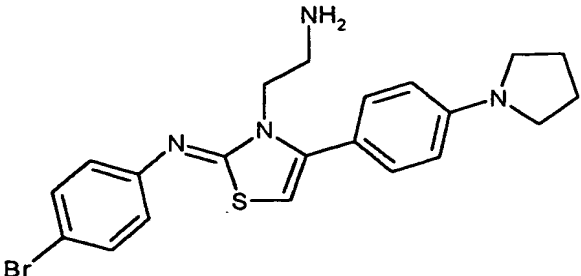
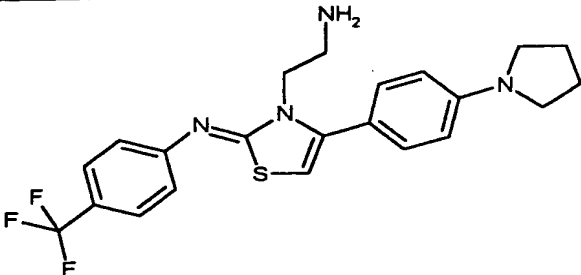
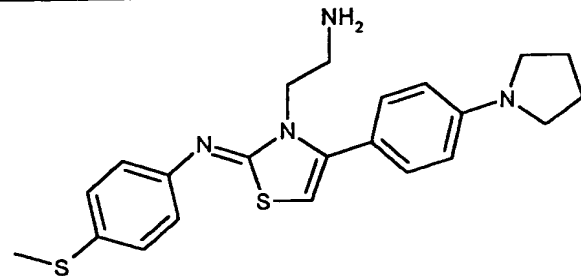
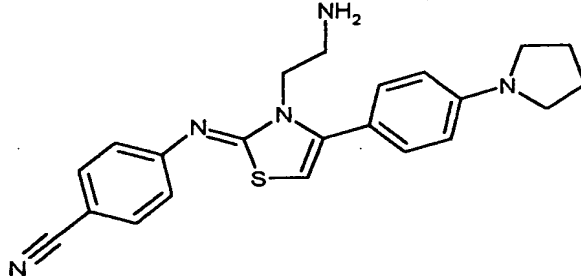
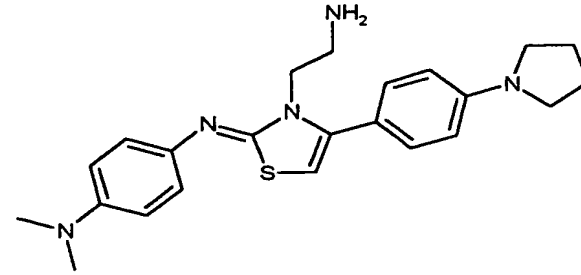
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
	82%	6,4	324,3
	83%	7,2	338,3
	59%	6,6	356,3
	86%	7,3	402,2
	84%	7,3	346,3

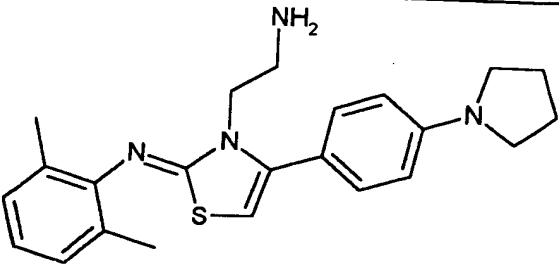
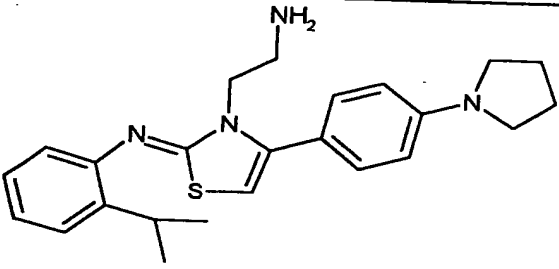
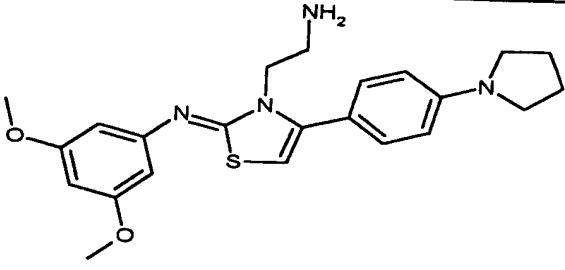
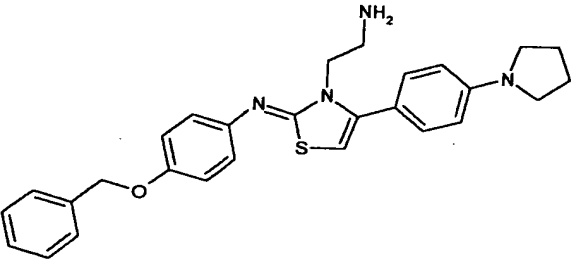
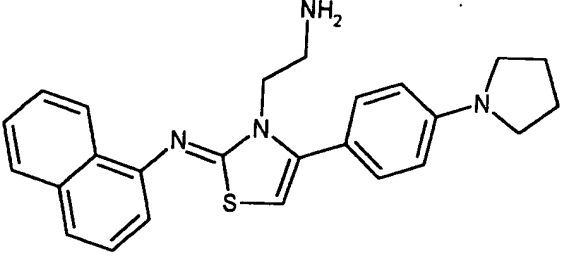
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
	85%	7,7	388,1
	84%	8,0	378,2
	85%	7,1	356,2
	73%	7,0	335,3
	76%	5,4	353,3

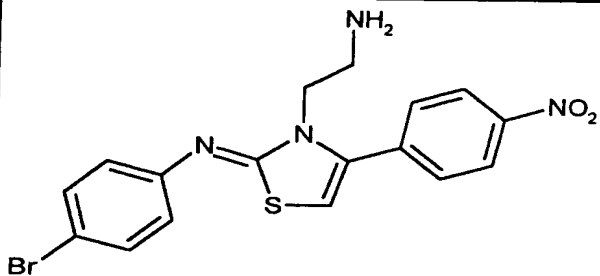
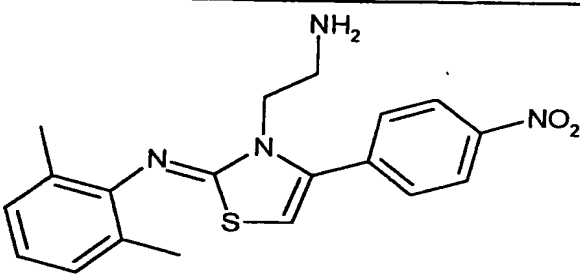
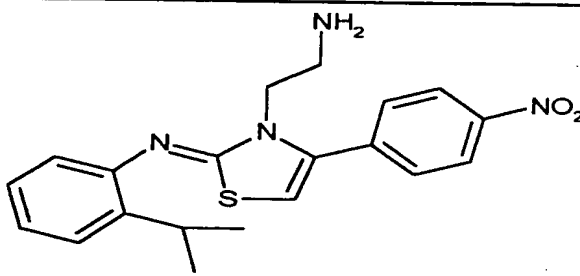
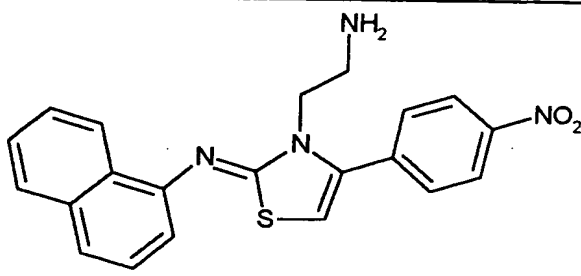
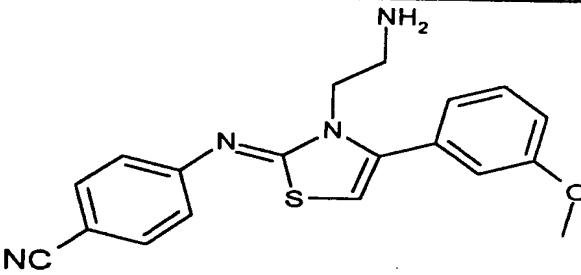
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
	83%	6,8	338,3
	81%	7,5	352,3
	75%	7,0	370,3
	77%	7,6	416,3
	80%	7,7	360,3

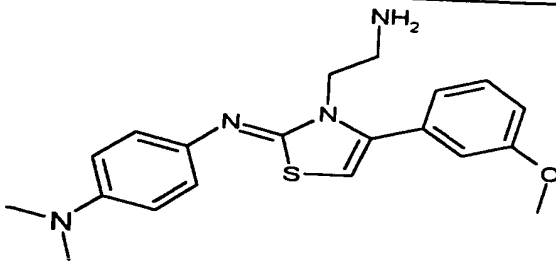
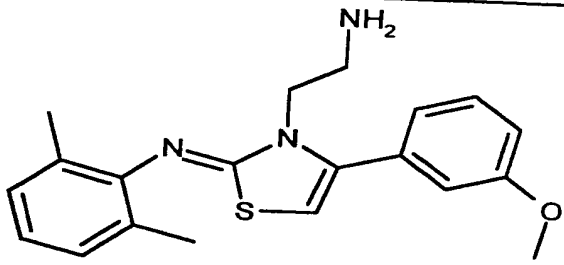
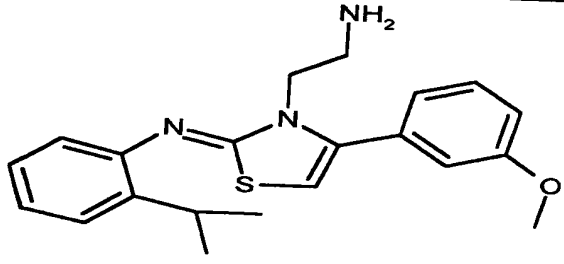
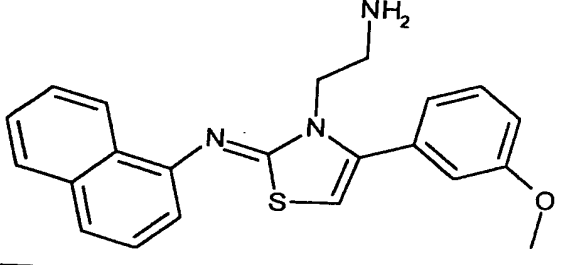
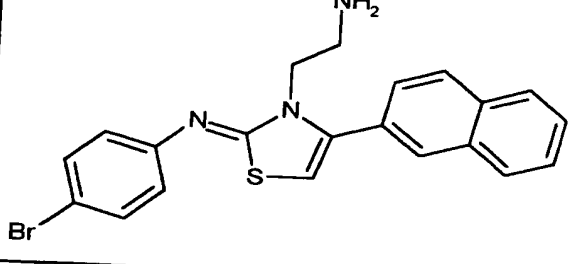
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
 <chem>NCC1=C(C(=N1)N=Nc2ccc(Br)cc2)C=Cc3ccc(F)cc3</chem>	87%	7,4	392,1
 <chem>NCC1=C(C(=N1)N=Nc2ccc(C(F)(F)F)cc2)C=Cc3ccc(F)cc3</chem>	71%	7,7	382,2
 <chem>NCC1=C(C(=N1)N=Nc2ccc(SC)cc2)C=Cc3ccc(F)cc3</chem>	63%	6,9	360,2
 <chem>NCC1=C(C(=N1)N=Nc2ccc(C#N)cc2)C=Cc3ccc(F)cc3</chem>	59%	6,7	339,2
 <chem>NCC1=C(C(=N1)N=Nc2ccc(N(C)C)cc2)C=Cc3ccc(F)cc3</chem>	80%	5,1	357,3

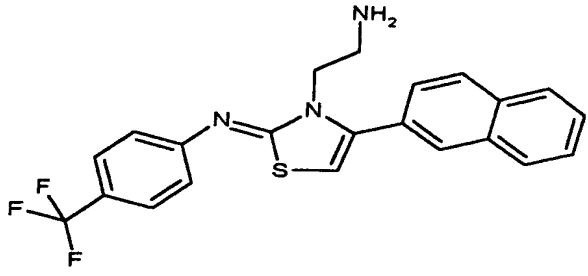
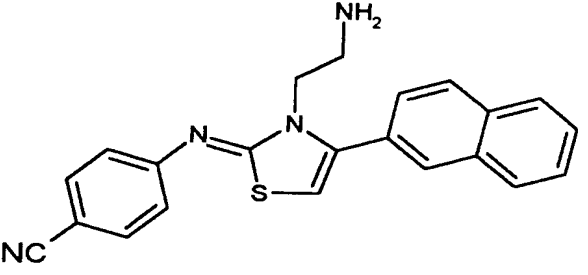
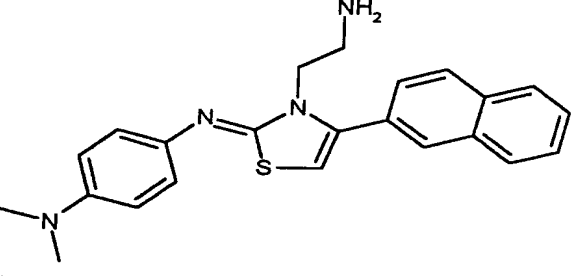
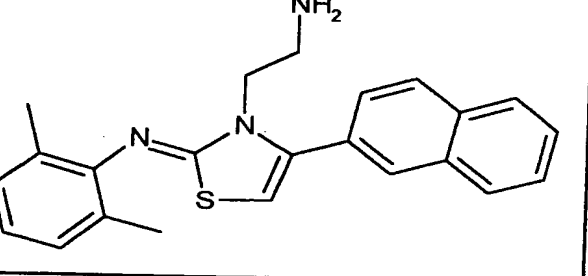
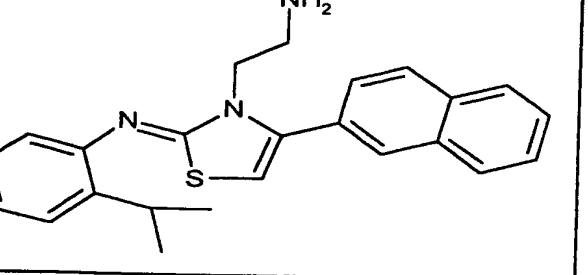
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
	63%	6,6	342,3
	82%	7,3	356,3
	39%	6,7	374,2
	85%	7,4	420,2
	81%	7,4	364,3

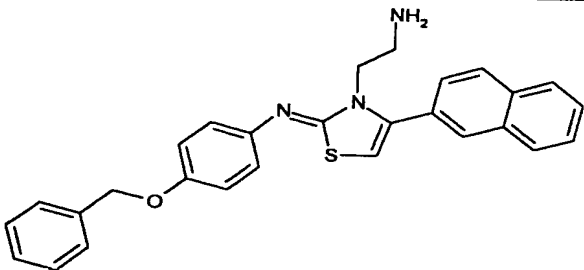
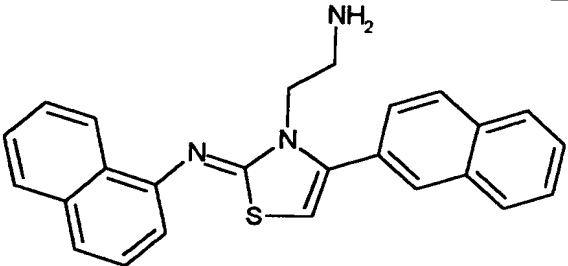
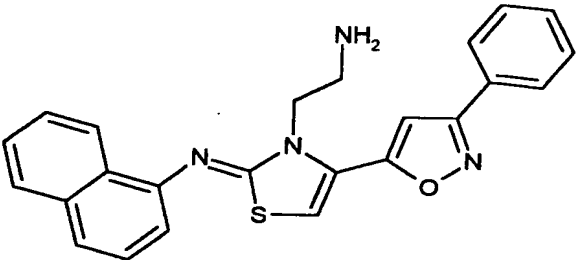
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
	93%	8,3	443,2
	88%	8,6	433,2
	88%	7,7	411,2
	80%	7,8	390,3
	85%	6,1	408,3

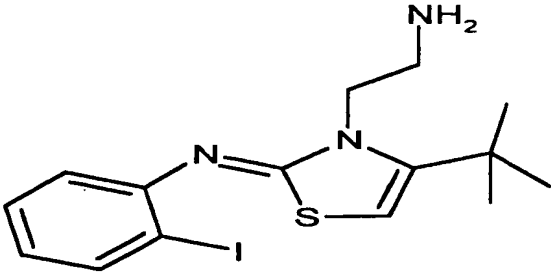
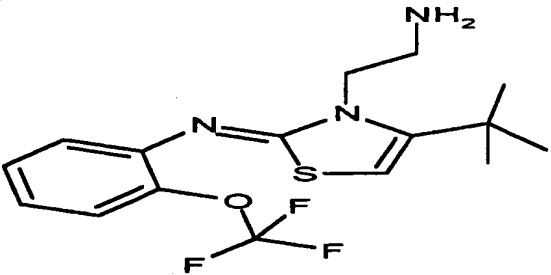
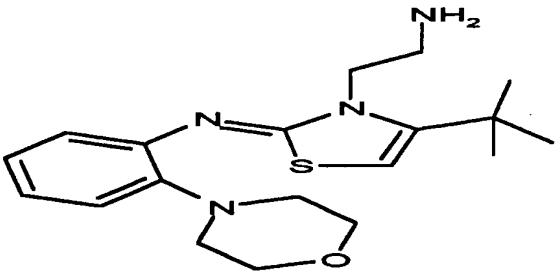
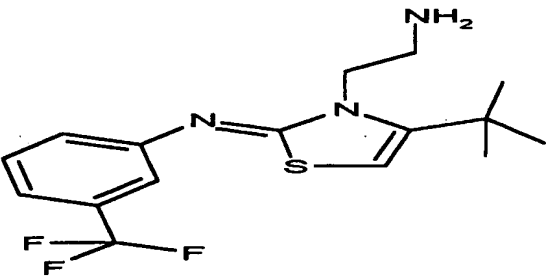
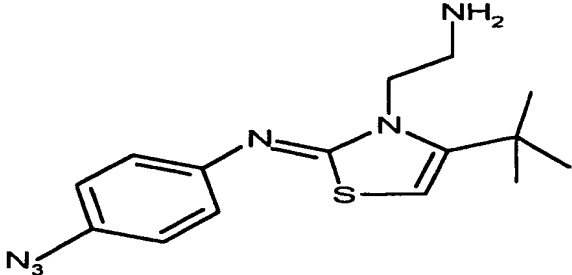
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
	89%	7,4	393,3
	84%	8,0	407,3
	81%	7,6	425,3
	83%	8,0	471,3
	91%	8,2	415,2

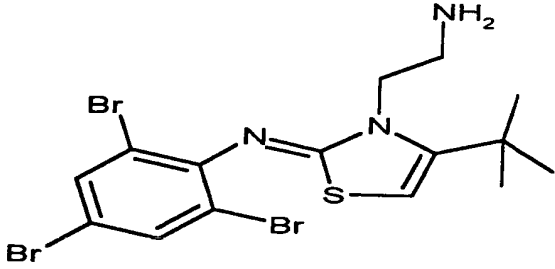
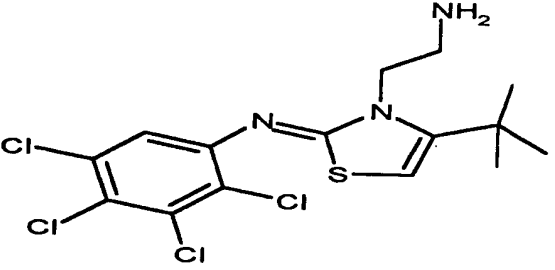
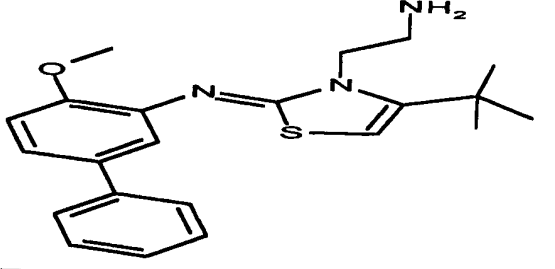
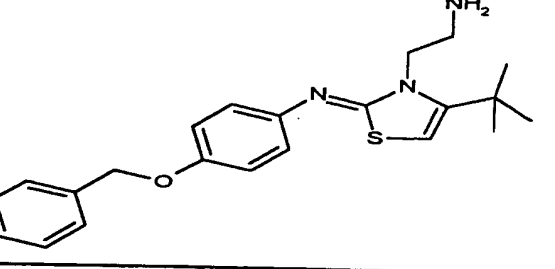
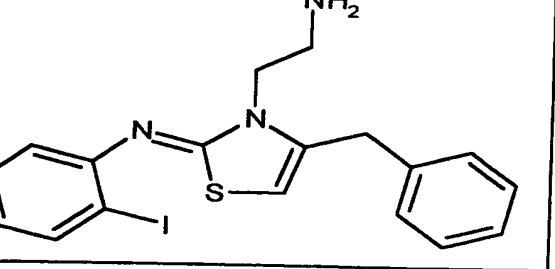
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
 <chem>NCC1=C(C(=N1)N=C2C=CC(=C2)Br)C=C3C=CC(=C3)[N+](=O)[O-]</chem>	78	7,4	419,1
 <chem>NCC1=C(C(=N1)N=C2C=CC(=C2)C)C=C3C=CC(=C3)[N+](=O)[O-]</chem>	75	7,0	369,2
 <chem>NCC1=C(C(=N1)N=C2C=CC(=C2)N3C=CC=C3C)C=C4C=CC(=C4)[N+](=O)[O-]</chem>	81	7,5	383,2
 <chem>NCC1=C(C(=N1)N=C2C=CC(=C2)c3ccccc3)C=C4C=CC(=C4)[N+](=O)[O-]</chem>	85	7,5	391,2
 <chem>NCC1=C(C(=N1)N=C2C=CC(=C2)C#N)C=C3C=CC(=C3)OC</chem>	74	6,8	351,2

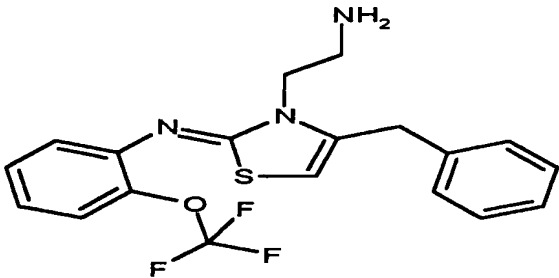
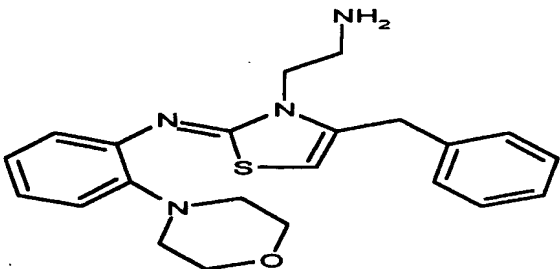
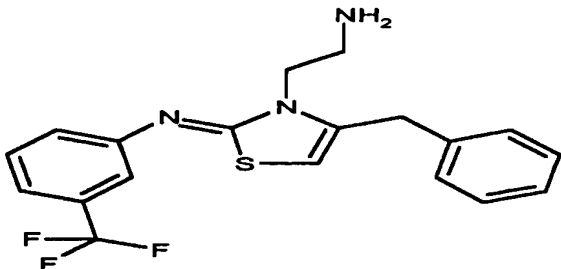
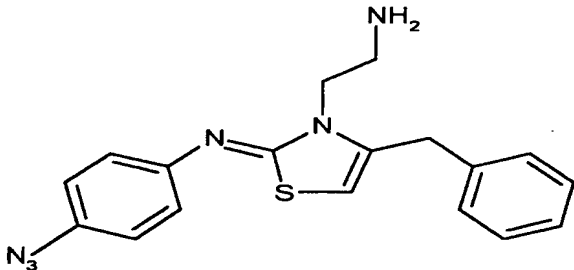
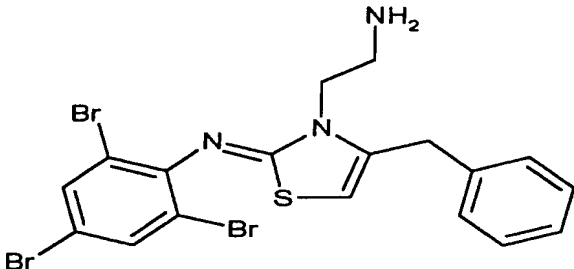
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
	81	5,2	369,3
	76	6,7	354,3
	87	7,4	368,3
	80	7,5	376,2
	83	8,1	424,1

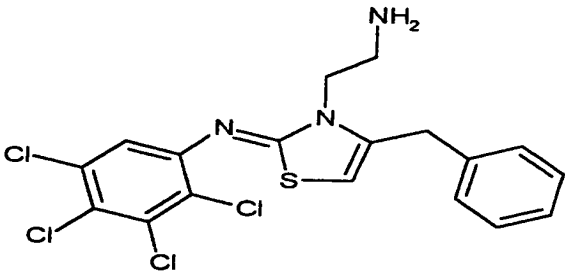
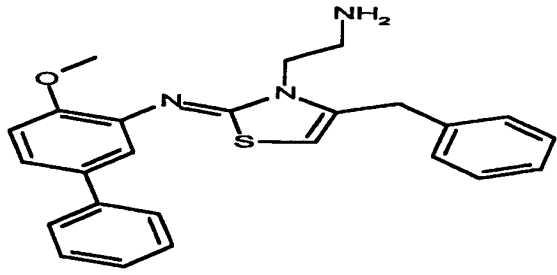
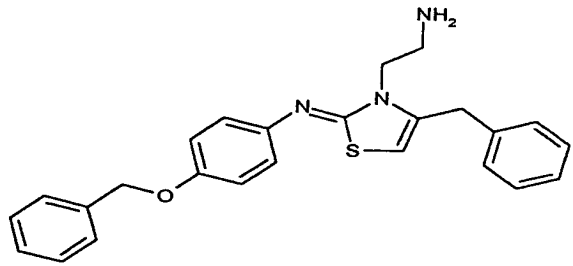
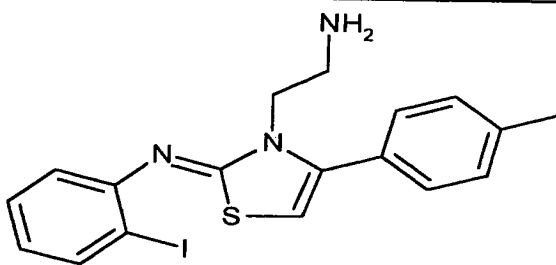
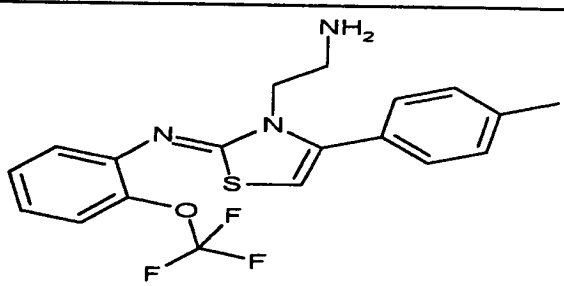
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
	83	8,4	414,1
	78	7,5	371,2
	85	5,9	389,2
	79	7,5	374,2
	83	8,1	388,2

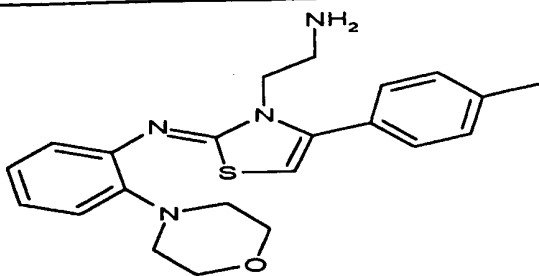
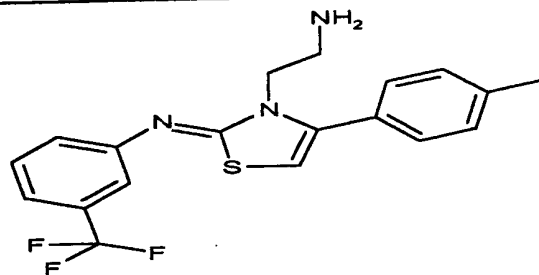
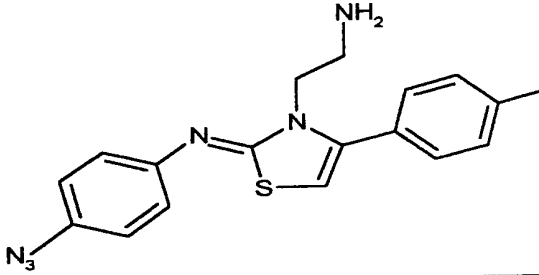
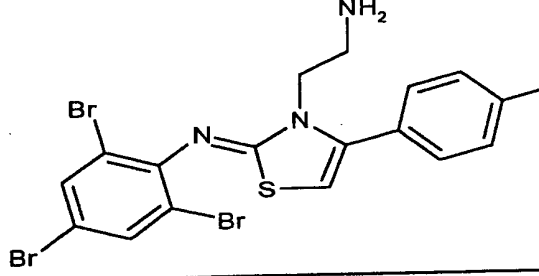
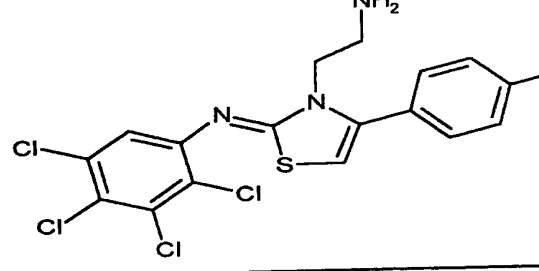
Structures	Pureté	tr (min)	MH+
	77	8,2	452,2
	81	8,1	396,2
	76	7,9	413,2

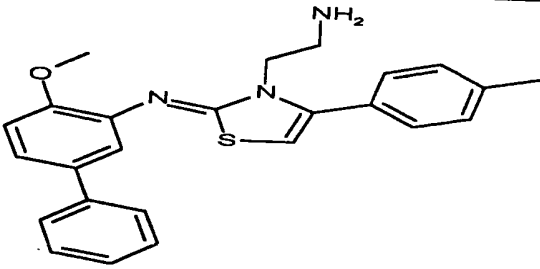
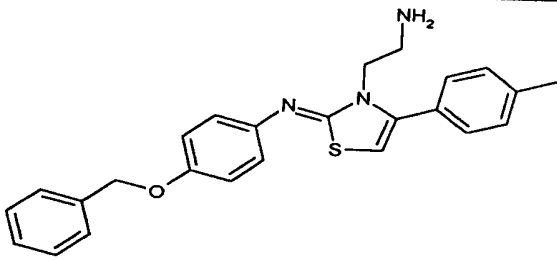
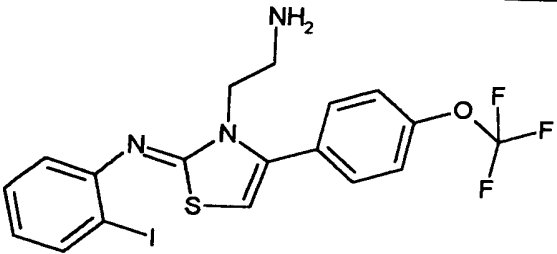
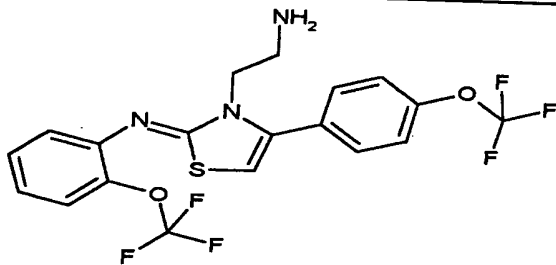
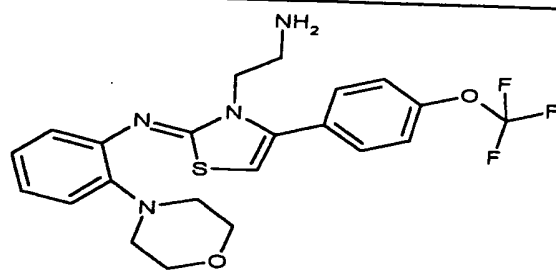
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	86	7,41	402,0
	93	7,57	360,2
	74	6,32	361,2
	88	7,75	344,2
	83	6,88	317,2

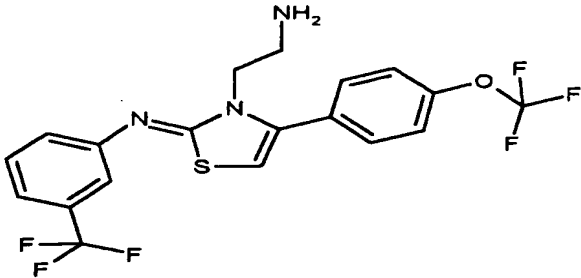
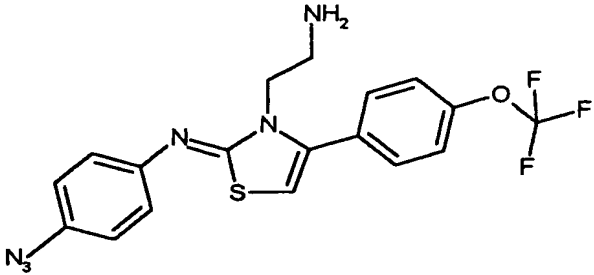
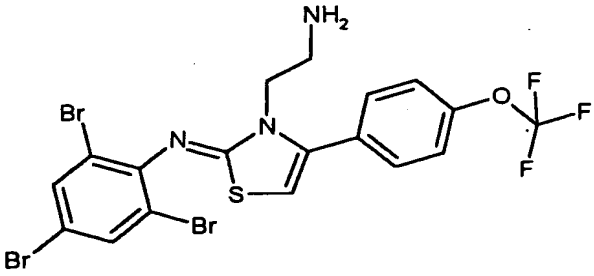
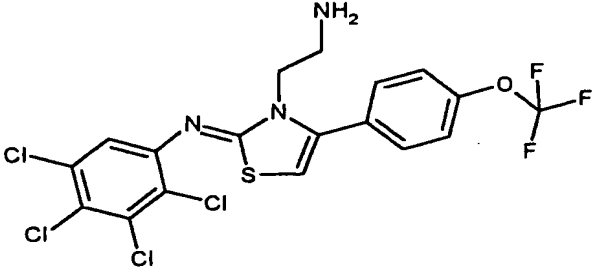
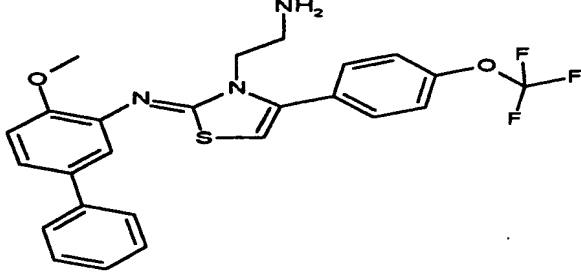
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	93	8,33	509,9
	90	8,69	412,0
	72	8,16	382,2
	81	7,27	382,2
	82+2%	7,7	436,1

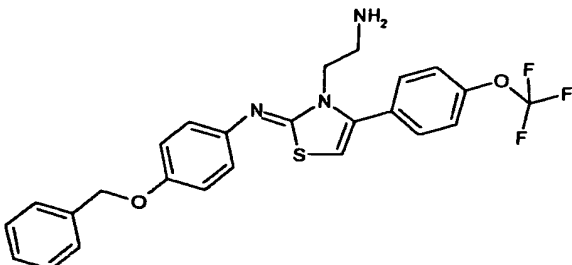
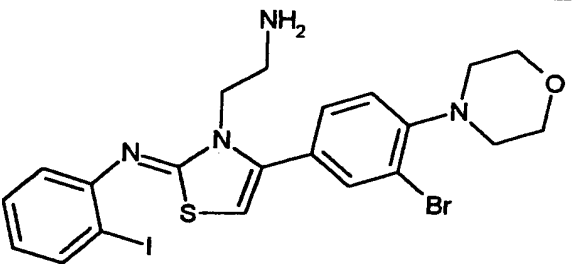
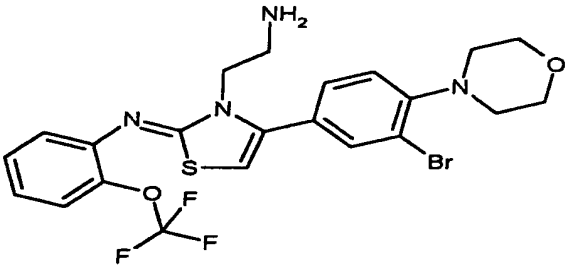
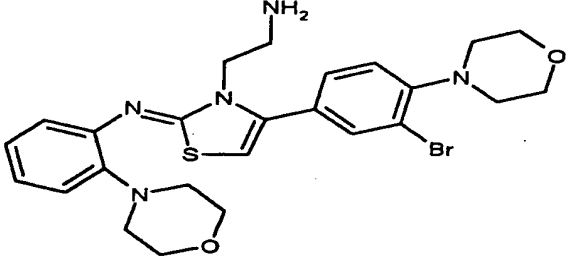
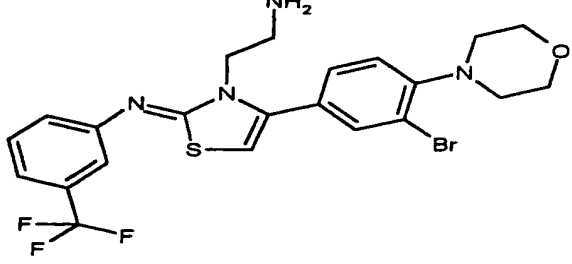
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
 <chem>NCC1=C(Cc2ccccc2)N(C1=S2C(=N2)c3ccccc3C(F)(F)F)N</chem>	91+2%	7,85	394,2
 <chem>NCC1=C(Cc2ccccc2)N(C1=S2C(=N2)c3ccccc3C(F)(F)F)N4CCOCC4</chem>	78+2%	6,59	395,2
 <chem>NCC1=C(Cc2ccccc2)N(C1=S2C(=N2)c3ccccc3C(F)(F)F)N4C(F)(F)F4</chem>	85+2%	7,99	378,2
 <chem>NCC1=C(Cc2ccccc2)N(C1=S2C(=N2)c3ccc([N+]=[N-])cc3)N</chem>	79+4%	7,3	351,2
 <chem>NCC1=C(Cc2ccccc2)N(C1=S2C(=N2)c3cc(Br)cc(Br)c3Br)N</chem>	89	8,58	543,9

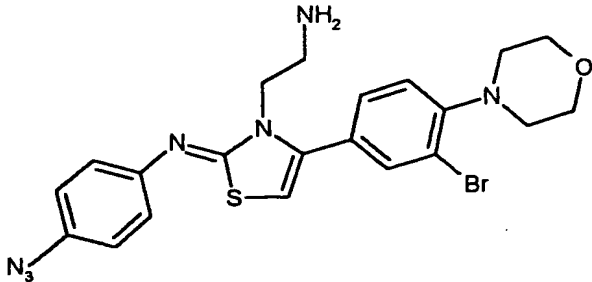
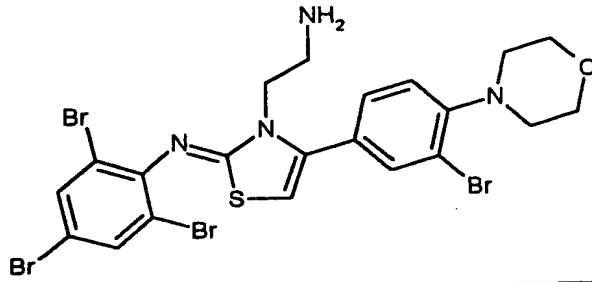
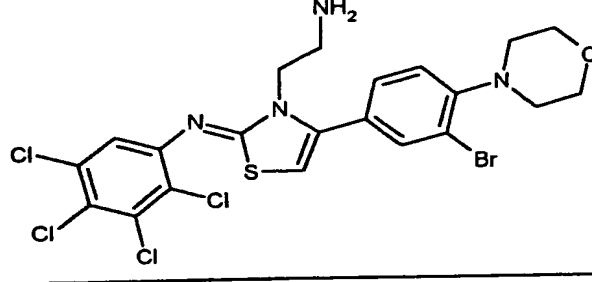
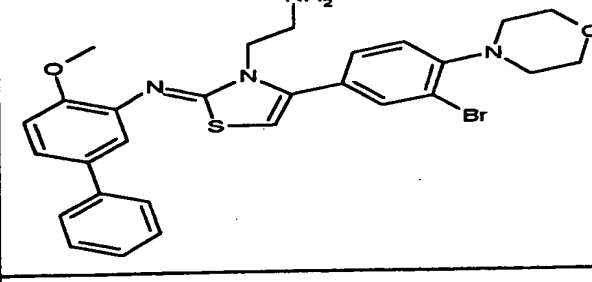
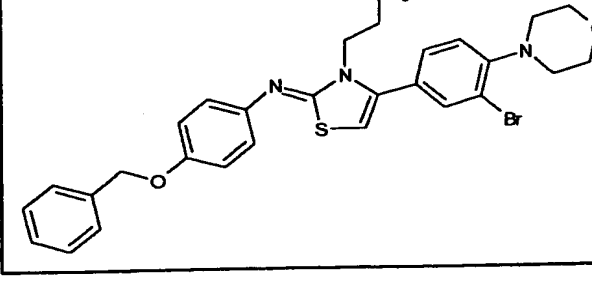
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	89	8,9	446,0
	67+5	8,35	416,2
	76+6	7,62	416,2
	85	7,84	436,1
	88	7,97	394,1

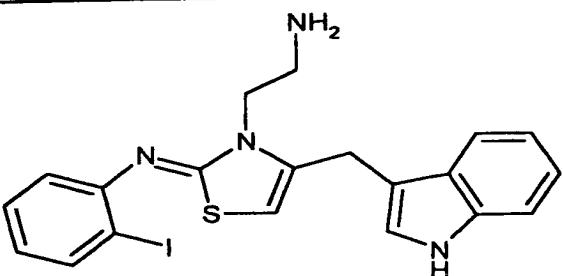
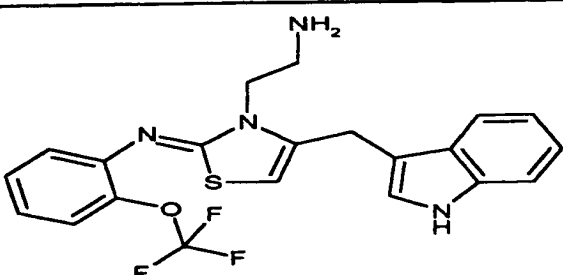
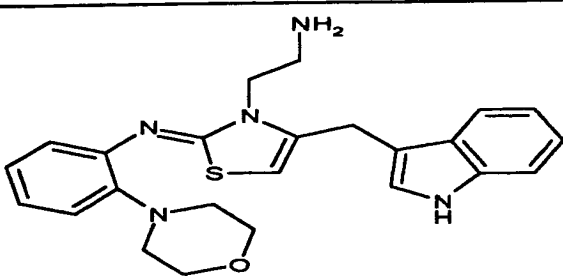
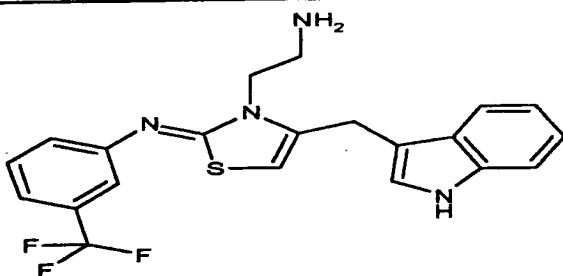
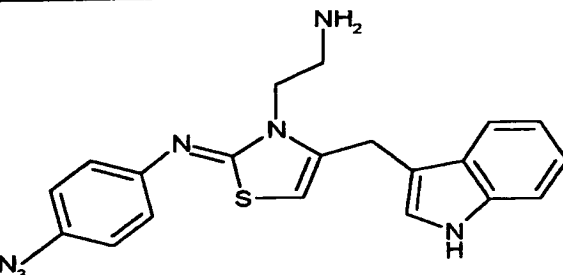
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	75	6,82	395,2
	88	8,13	378,1
	78	7,5	351,2
	91	8,65	543,9
	89	8,97	446,0

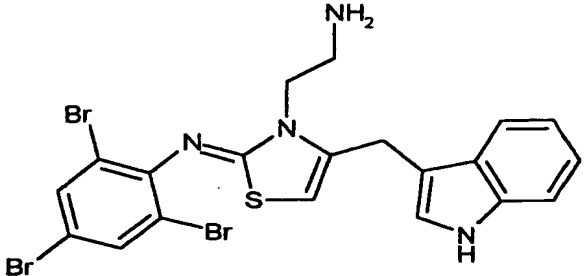
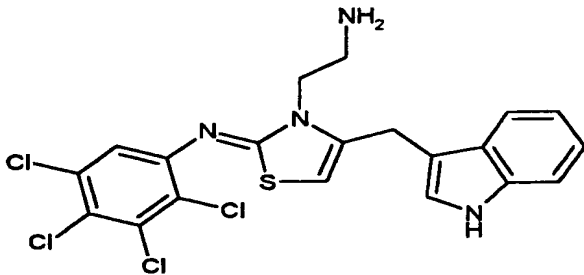
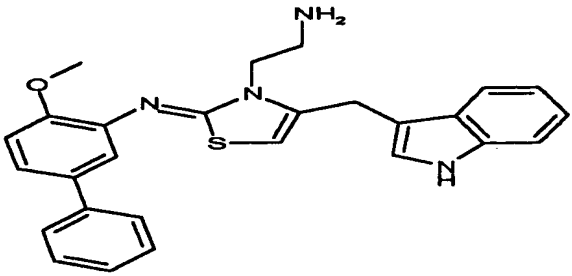
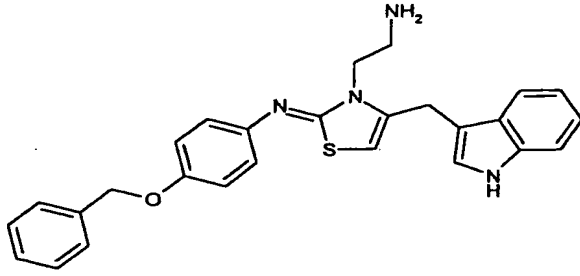
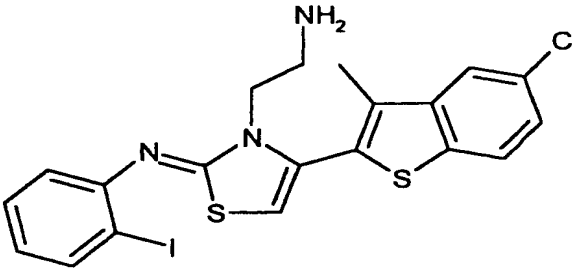
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	75	8,55	416,2
	83	7,84	416,2
	90	8,24	506,0
	88	8,37	464,1
	76	7,43	465,2

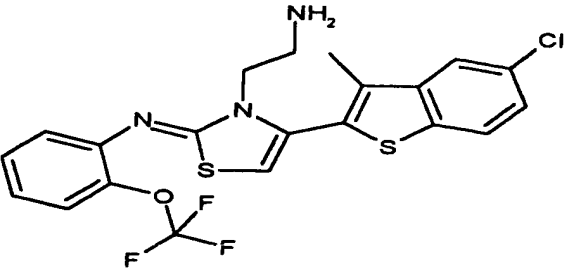
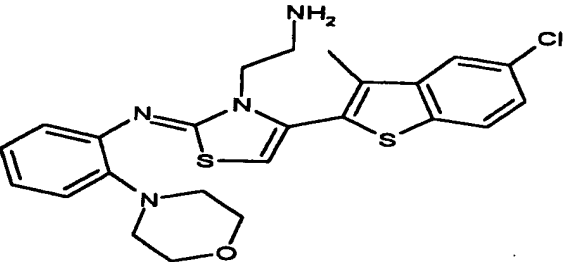
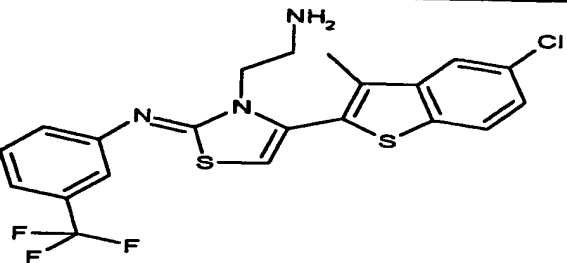
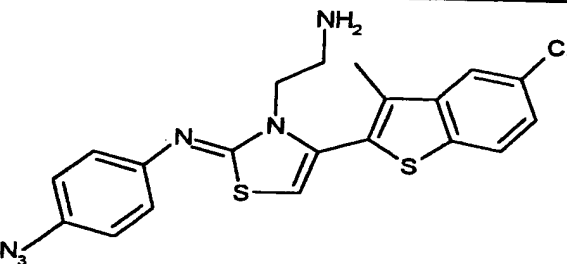
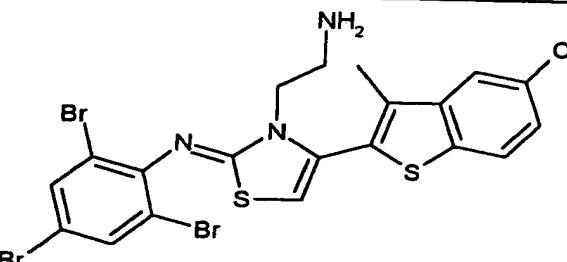
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	86	8,52	448,1
	84	8,11	421,1
	89	8,97	613,8
	90	9,24	515,9
	74	8,94	486,2

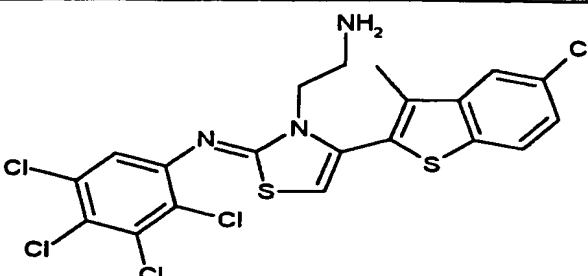
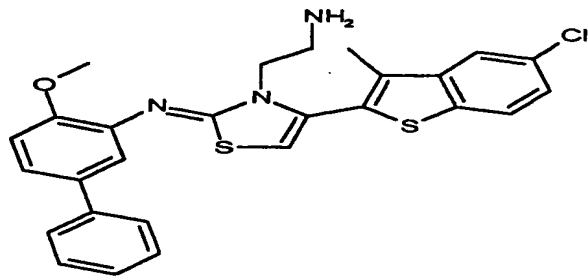
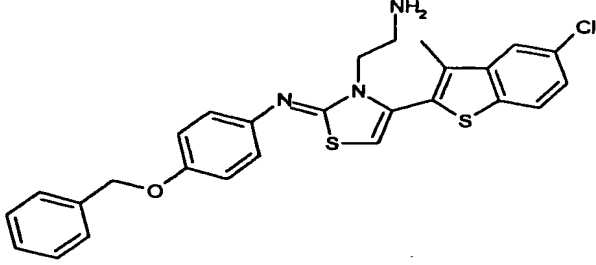
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	81	8,51	486,2
	82	8,15	584,9
	81	8,26	543,1
	69	7,31	544,1
	80	8,43	527,1

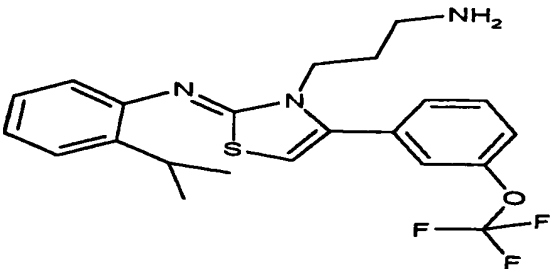
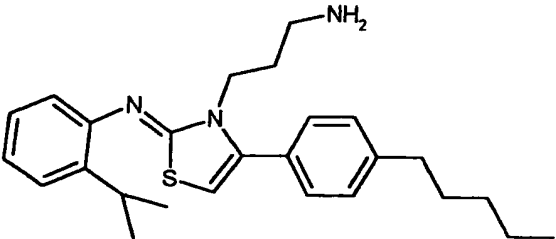
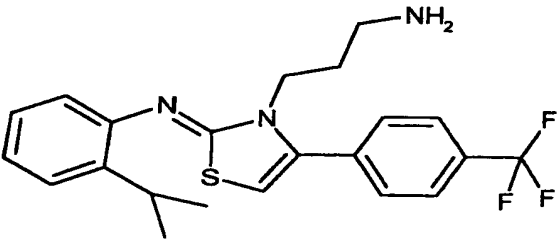
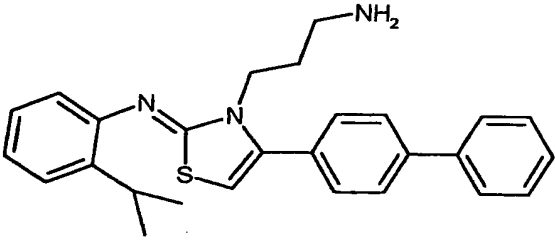
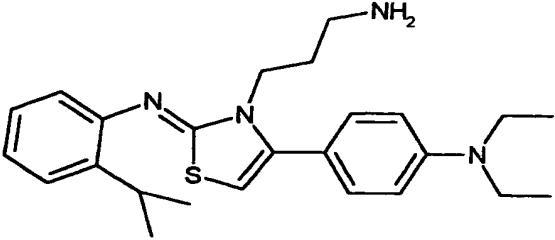
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	82	7,99	500,1
	88	8,92	692,8
	85	9,23	594,9
	71	8,84	565,1
	79	8,36	565,1

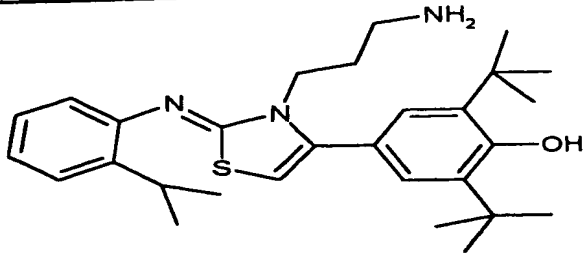
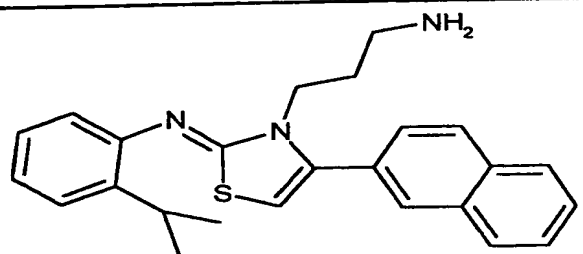
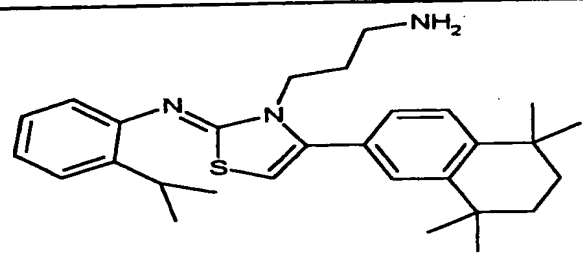
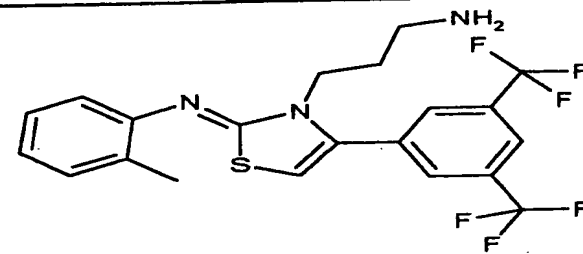
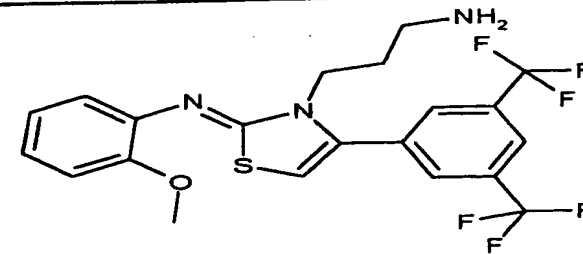
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	78+4	7,77	475,1
	80+1	7,91	433,1
	81+5	6,72	434,2
	79+3%	8,03	417,2
	68+6%	7,32	390,2

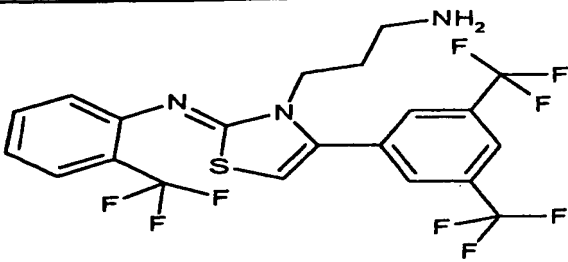
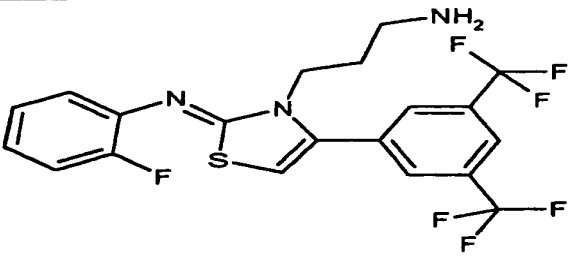
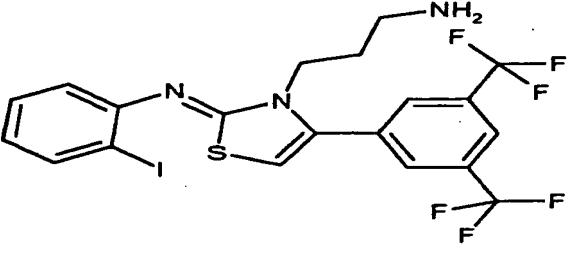
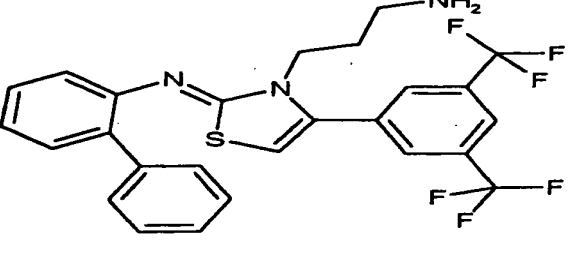
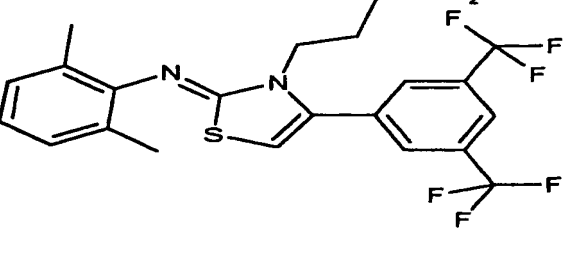
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	86	8,61	582,9
	76 coelue	8,94	485,0
	68+5%	8,33	455,2
	70+14%	7,59	455,2
	67	8,82	526,0

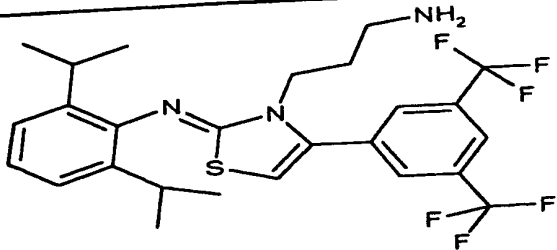
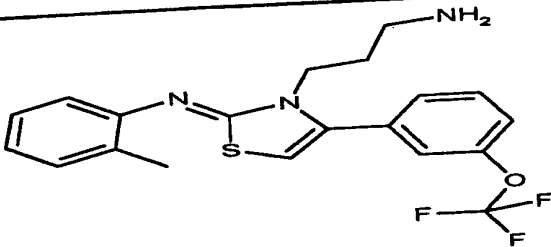
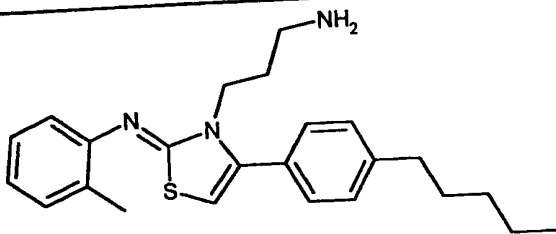
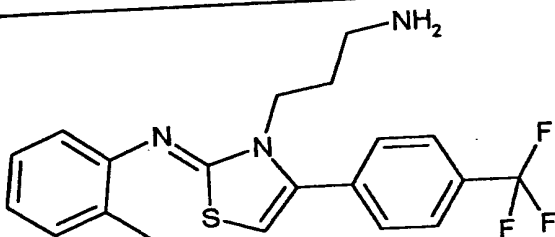
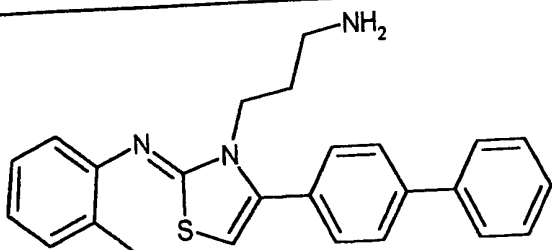
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	75	8,93	484,1
	68	8,08	485,1
	75	9,08	468,1
	78	8,77	441,1
	81	9,56	633,8

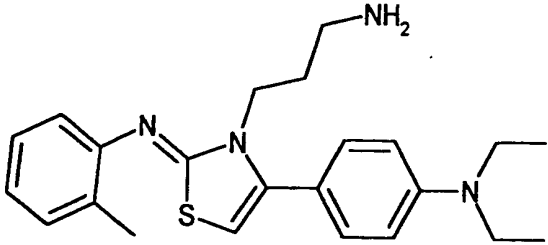
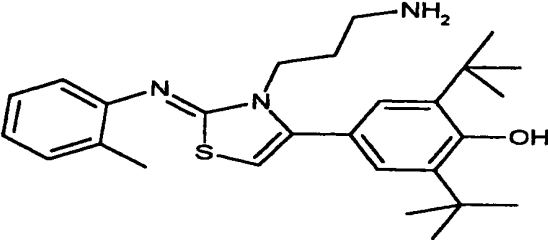
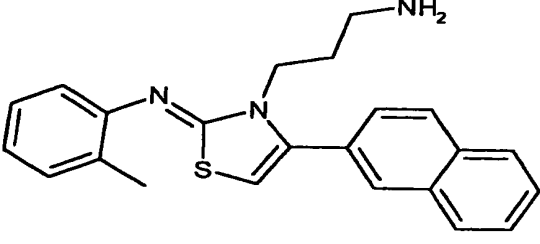
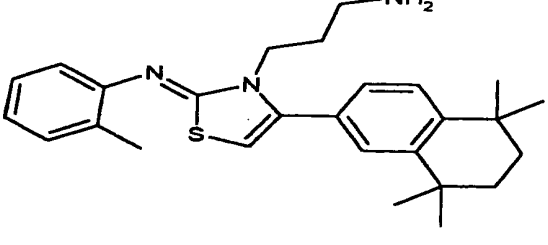
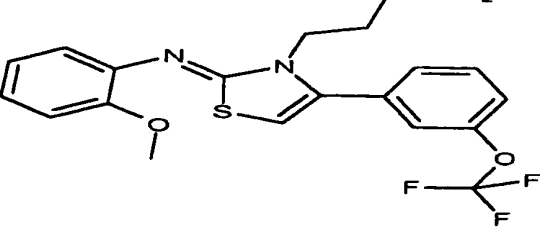
Structures	Pureté	tr (min)	M-H+
	81	9,77	535,9
	70	9,55	506,1
	78	9,21	506,1

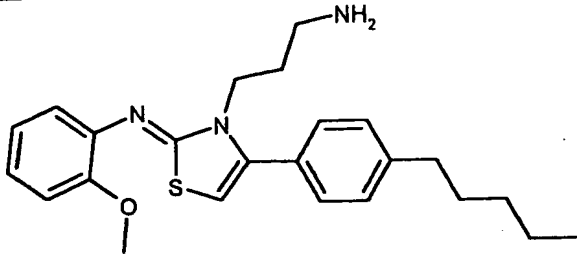
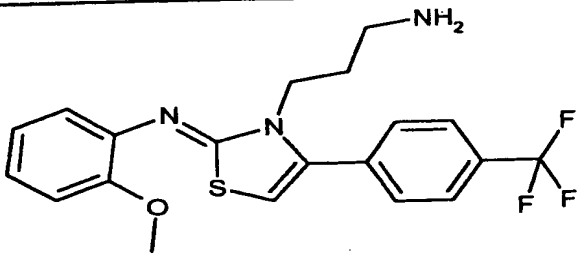
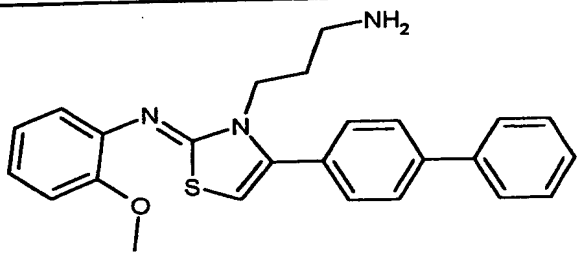
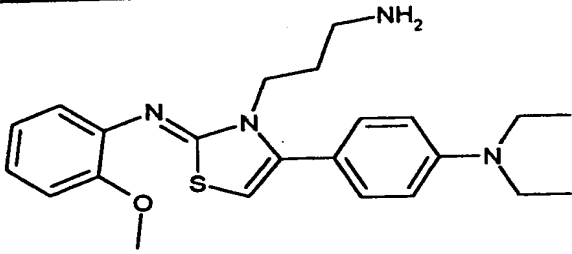
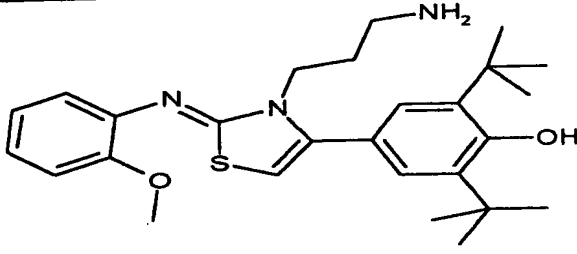
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	92,89%*	5,0	436,2	A
	90,47%*	5,6	422,3	A
	94,36%*	4,9	420,3	A
	88,08%*	5,1	428,3	A
	77,6%*	4,4	423,3	A

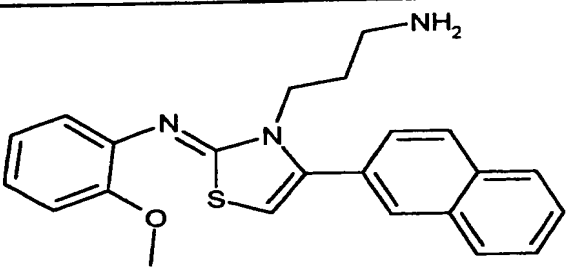
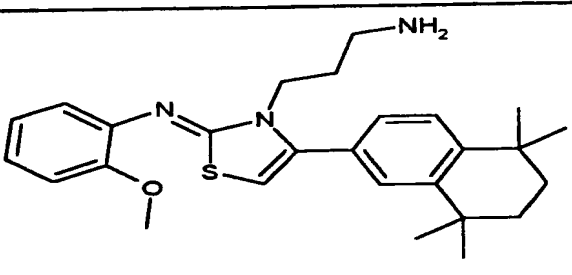
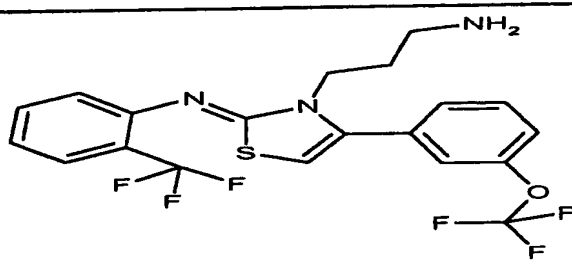
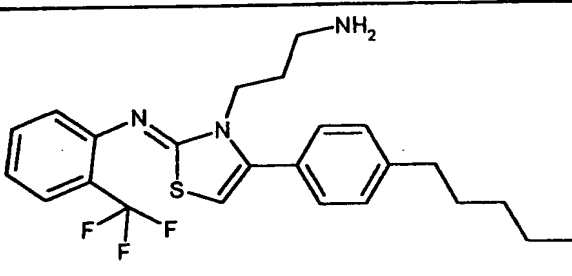
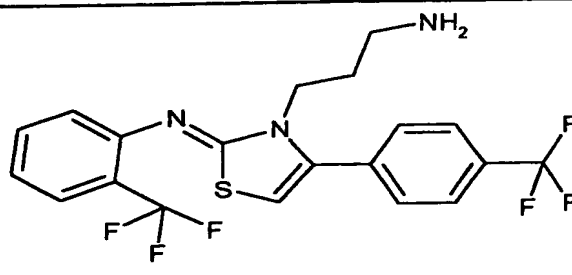
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	92,36%*	5,5	480,4	A
	84,64%*	4,8	402,3	A
	89,81%*	5,8	462,4	A
	91,89%*	5,1	460,2	A
	91,41%*	5,1	476,2	A

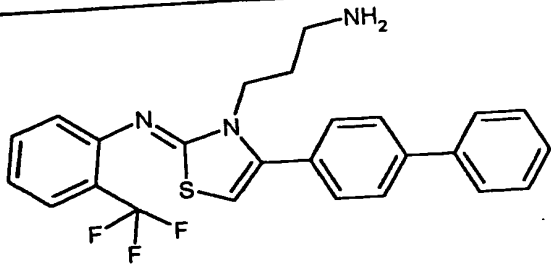
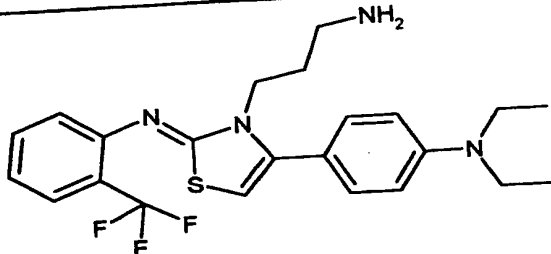
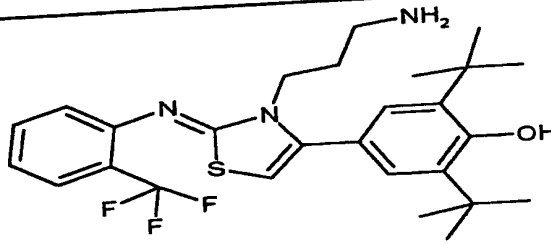
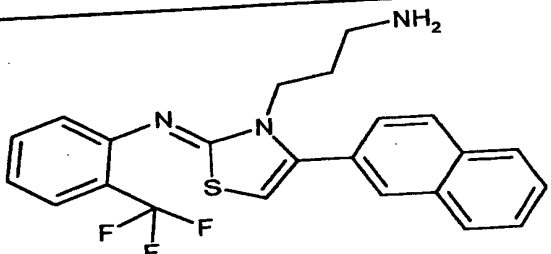
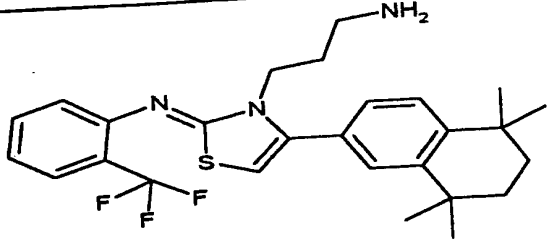
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	94,18%*	5,7	514,2	A
	93,02%*	5,4	464,2	A
	94,55%*	5,6	572,1	A
	87,91%*	5,8	522,2	A
	91,17%*	5,1	474,2	A

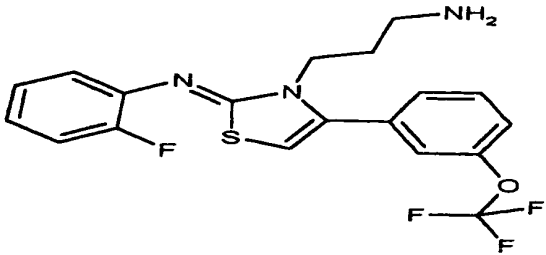
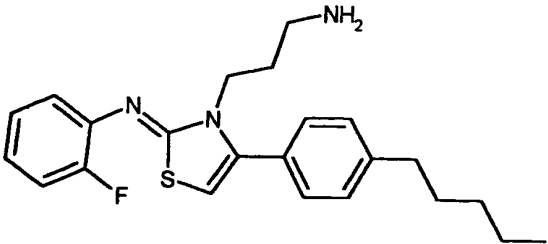
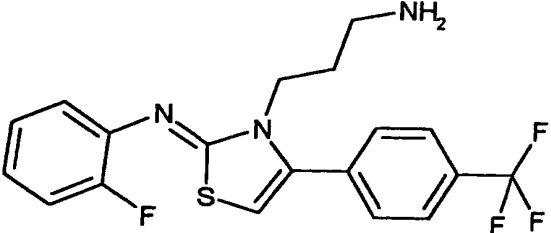
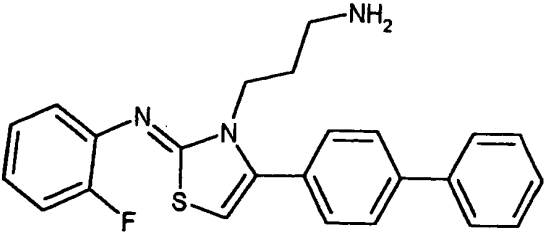
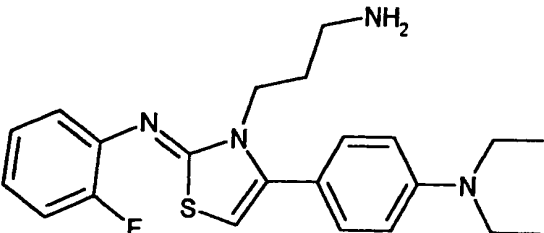
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	78,07%*	5,8	530,3	A
	88,81%*	4,6	408,2	A
	90,75%*	5,1	394,3	A
	92,62%*	4,5	392,2	A
	88,79%*	4,7	400,3	A

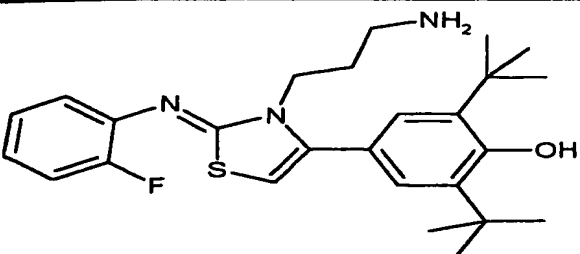
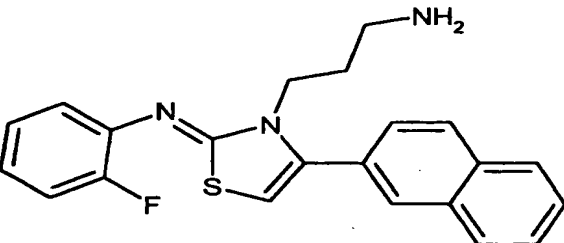
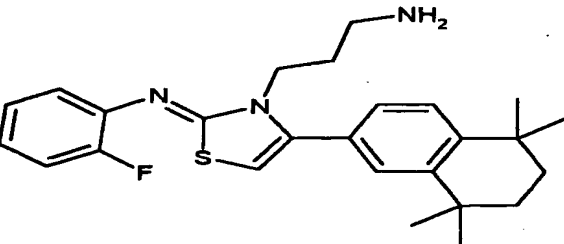
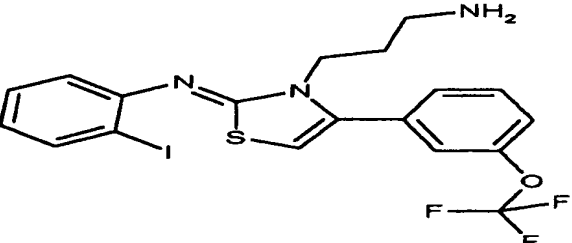
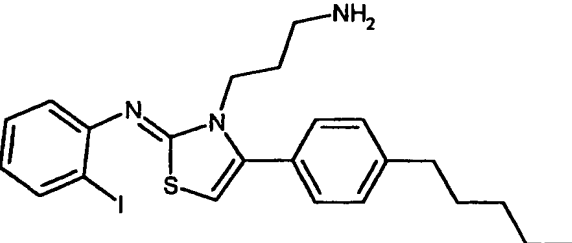
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	76,46%*	3,9	395,3	A
	90,85%*	5,1	452,4	A
	87,67%*	4,3	374,3	A
	91,54%*	5,4	434,4	A
	92,06%*	4,6	424,3	A

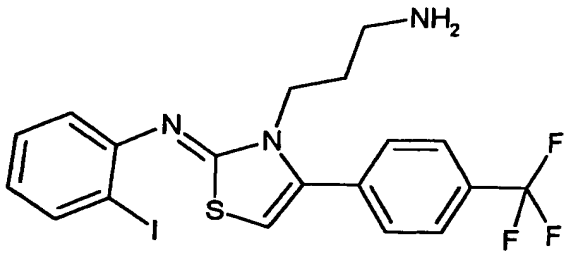
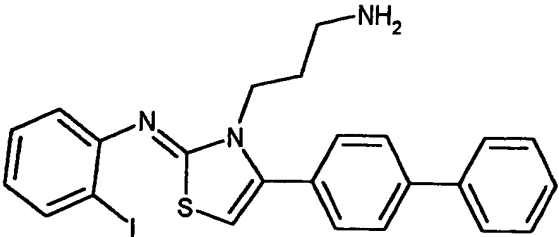
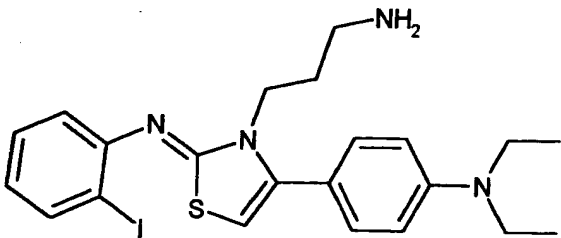
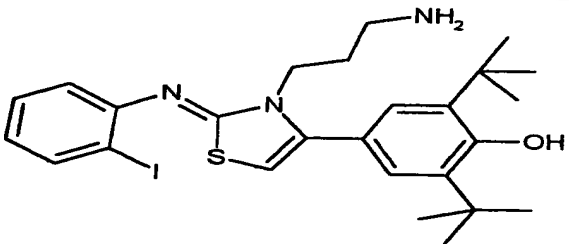
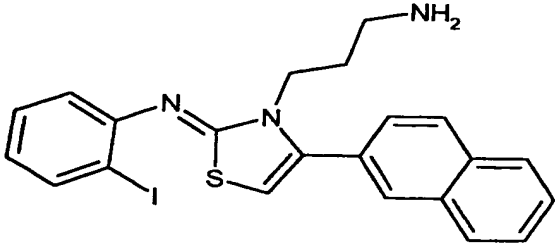
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	89,31%*	5,3	410,3	A
	95,05%*	4,5	408,2	A
	82,39%*	4,7	416,3	A
	73,86%*	4,0	411,3	A
	92,93%*	5,3	468,4	A

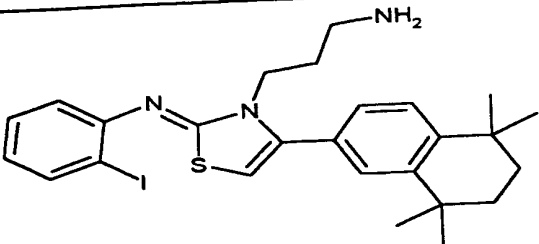
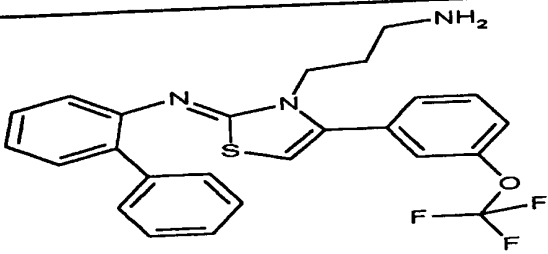
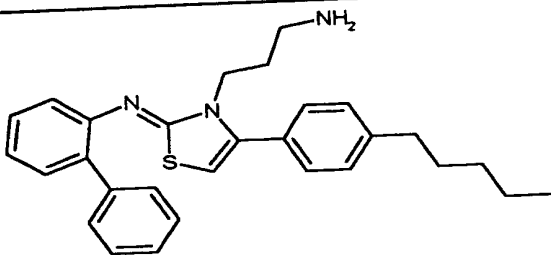
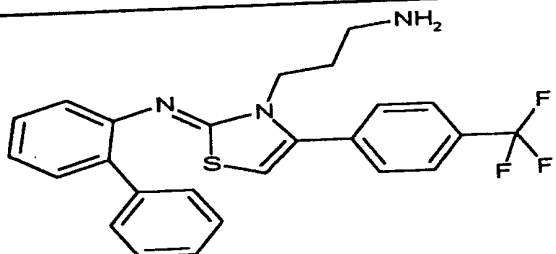
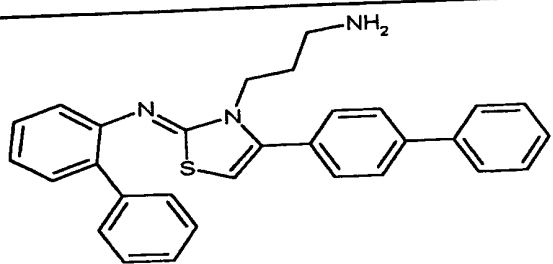
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	84,88%*	4,4	390,3	A
	91,55%*	5,5	450,4	A
	90%*	5,5	462,2	A
	93,91%*	6,3	448,3	A
	94,91%*	5,4	446,2	A

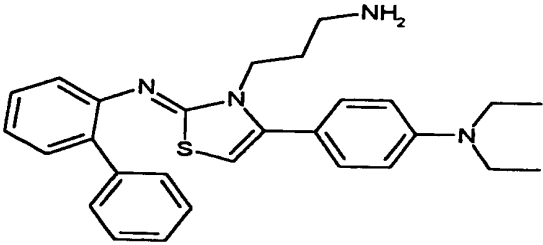
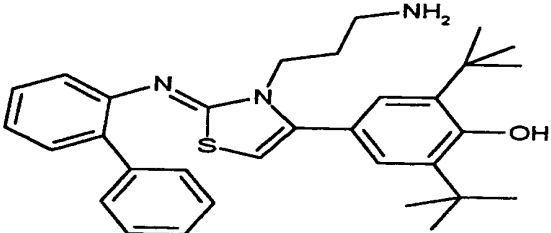
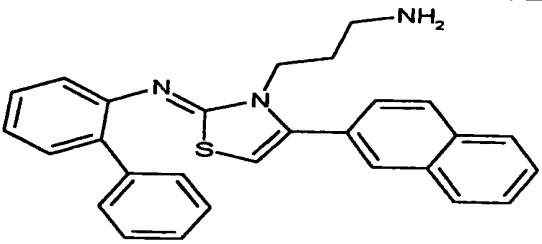
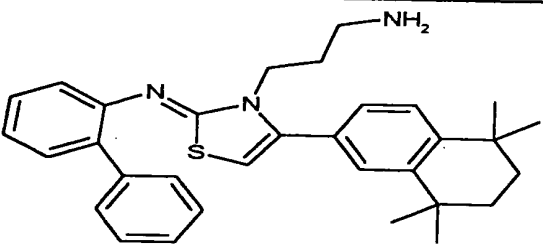
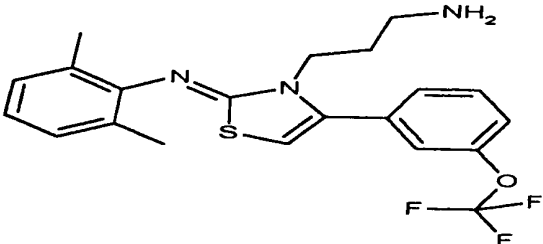
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	93,48%*	5,8	454,3	A
	89,8%*	5,0	449,3	A
	92,4%*	6,2	506,3	A
	92,98%*	5,5	428,2	A
	92,82%*	6,4	488,3	A

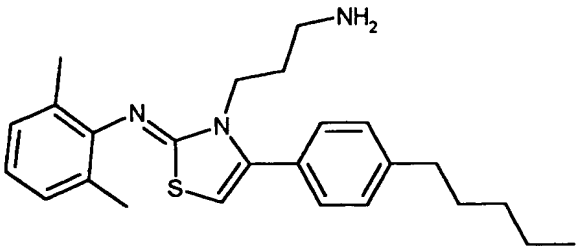
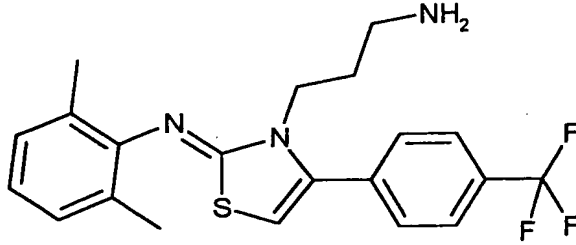
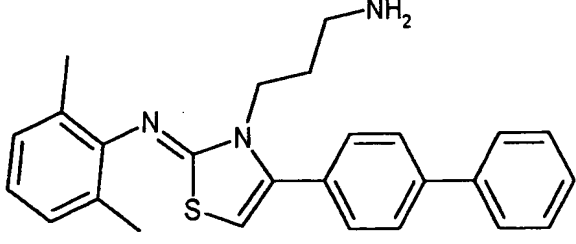
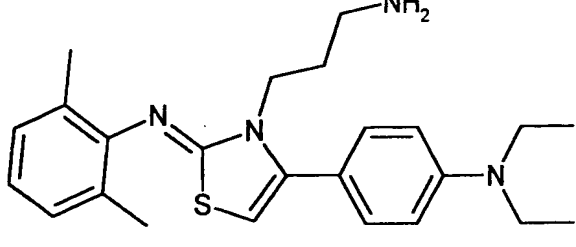
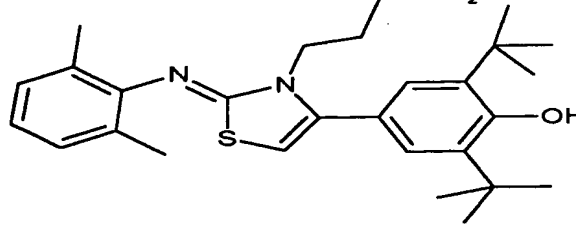
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	87,65%*	5,1	412,2	A
	92,47%*	5,9	398,3	A
	93,48%*	5,0	396,2	A
	92,2%*	5,4	404,3	A
	90,72%*	4,4	399,3	A

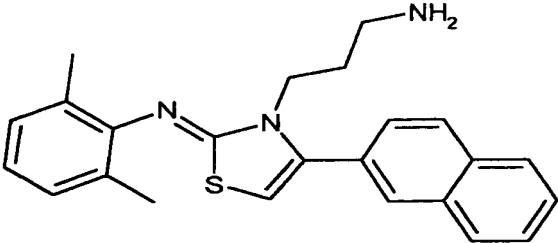
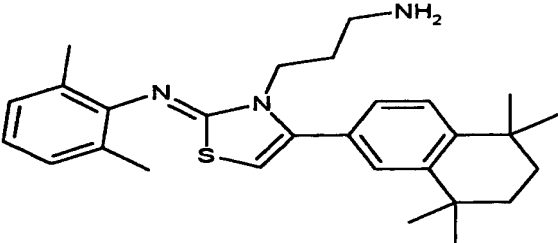
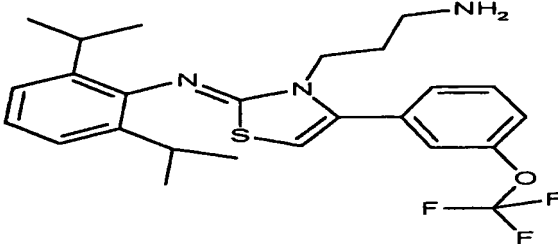
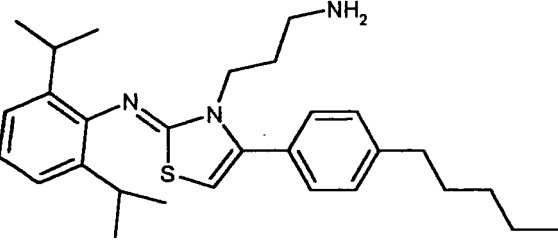
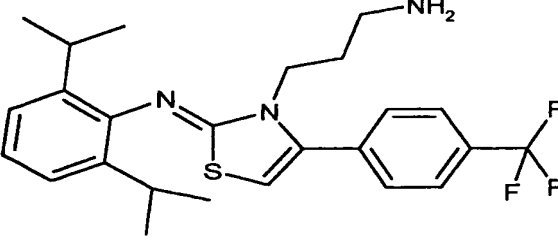
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	94,19%*	5,9	456,3	A
	89,31%*	5,1	378,2	A
	90,9%*	6,1	438,3	A
	88,85%*	5,4	520,1	A
	94,03%*	6,2	506,2	A

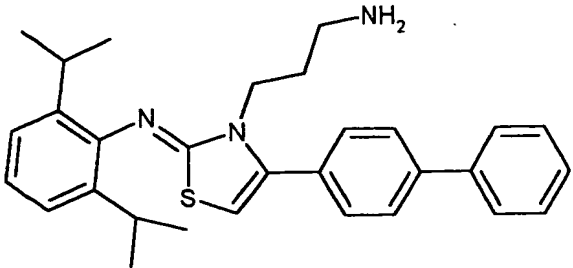
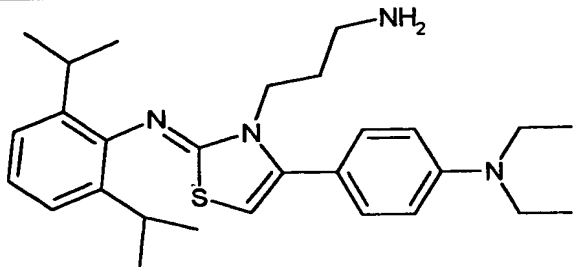
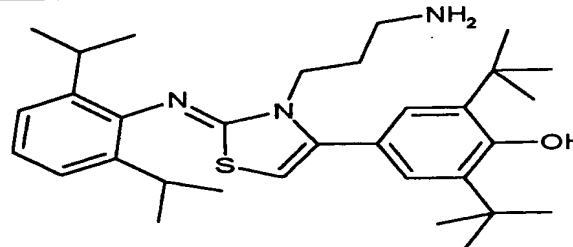
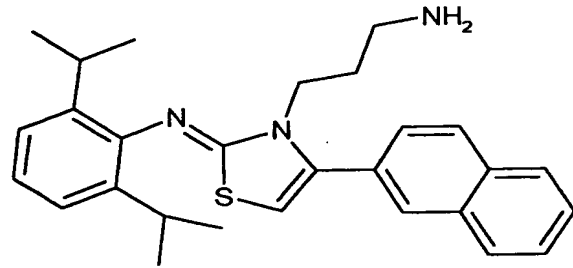
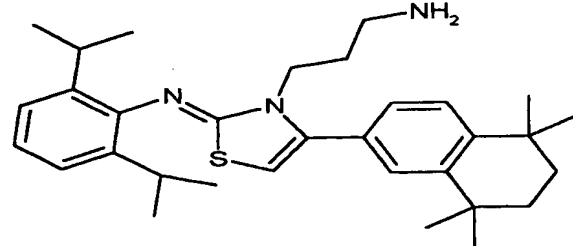
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	95,91%*	5,3	504,1	A
	92,95%*	5,7	512,2	A
	88,9% <sup>m</sup>	4,8	507,2	A
	92,31%*	6,2	564,2	A
	93,87%*	5,4	486,1	A

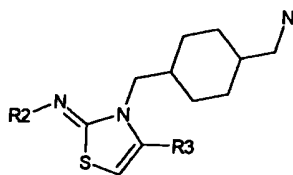
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	93,52%*	6,4	546,2	A
	91,86%*	5,4	470,3	A
	92,96%*	6,0	456,3	A
	91,45%*	5,3	454,2	A
	90,42%*	5,5	462,3	A

Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	86,52%*	4,8	457,3	A
	90,53%*	5,9	514,3	A
	90,12%*	5,2	436,3	A
	89,68%*	6,2	496,4	A
	79,37%*	4,6	422,2	A

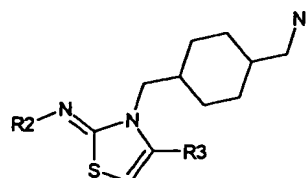
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	92,55%*	5,1	408,3	A
	93,01%*	4,5	406,2	A
	90,2%*	4,6	414,3	A
	76,32%*	4,0	409,3	A
	93,99%*	5,1	466,4	A

Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	90,75%*	4,3	388,3	A
	92,93%*	5,3	448,4	A
	56,01%*	5,3	478,3	A
	83,86%*	5,7	464,4	A
	82,1%*	5,2	462,3	A

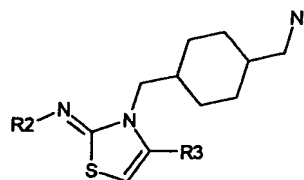
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	80,55%*	5,3	470,4	A
	70,6%*m	4,8	465,4	A
	82,9%*	5,7	522,4	A
	81,02%*	5,1	444,3	A
	83,5%*	5,9	504,4	A



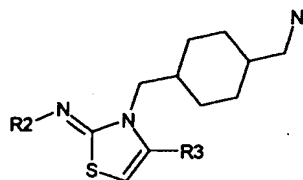
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		35+64%	3,68 - 3,7	423,2	A
		98%	3,7	438,3	A
		35+63%	4,3 - 4,4	446,2	A
		97%	3,71	436,3	A
		32+65%	3,28 - 3,3	447,3	A
		96%	3,84	392,3	A
		96%	4,18	447,3	A
		30+64%	3,62 - 3,6	475,3	A
		36+61%	4,46 - 4,6	418,3	A
		96%	5,89	569,1	A
		94%	6,09	584,2	A
		57+39%	6,55 - 6,6	592,1	A
		96%	6,16	582,2	A
		28+59%	5,53 - 5,6	593,2	A
		95%	6,35	538,2	A



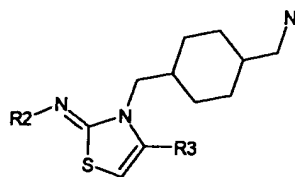
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		54+41%	6,8 - 6,88	593,3	A
		94%	5,96	621,2	A
		56+39%	6,46 - 6,5	564,2	A
		34+63%	4,09 - 4,2	451,3	A
		96%	4,03	466,4	A
		33+64%	4,69 - 4,7	474,3	A
		27+70%	4,04 - 4,0	464,4	A
		33+63%	3,63 - 3,7	475,4	A
		95%	4,18	420,4	A
		89%	4,46	475,4	A
		22+68%	3,94 - 3,9	503,4	A
		35+62%	4,9 - 5,01	446,4	A
		35+61%	4,39 - 4,5	487,3	A
		33+63%	4,22 - 4,2	502,3	A
		35+62%	5,08 - 5,2	510,2	A



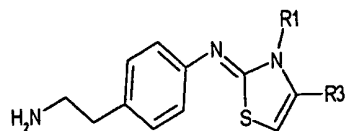
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		31+63%	4,26 - 4,3	500,3	A
		33+62%	3,82 - 3,9	511,3	A
		31+62%	4,42 - 4,5	456,3	A
		29+64%	4,66 - 4,7	511,4	A
		33+57%	4,11 - 4,2	539,3	A
		35+62%	5,26 - 5,3	482,3	A
		32+65%	3,63 - 3,7	467,3	A
		97%	3,69	482,4	A
		35+62%	4,2 - 4,28	490,3	A
		94%	3,69	480,3	A
		28+68%	3,3 - 3,33	491,3	A
		96%	3,8	436,3	A
		96%	4,18	491,4	A
		94%	3,63	519,3	A
		36+61%	4,28 - 4,4	462,3	A



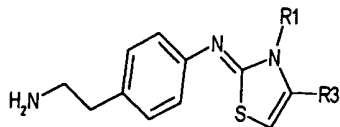
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		36+62%	4,24 - 4,3	517,3	A
		28+69%	4,15 - 4,2	532,3	A
		35+62%	4,84 - 4,9	540,2	A
		33+64%	4,15 - 4,2	530,3	A
		32+63%	3,76 - 3,8	541,3	A
		32+63%	4,28 - 4,3	486,3	A
		24+73%	4,56 - 4,6	541,3	A
		31+59%	4,05 - 4,1	569,3	A
		35+61%	4,99 - 5,1	512,3	A
		33+64%	5,59 - 5,7	576,3	A
		35+61%	5,29 - 5,3	591,3	A
		26+71%	6,32 - 6,3	599,2	A
		34+63%	5,41 - 5,5	589,3	A
		35+61%	4,88 - 4,9	600,3	A
		35+62%	5,63 - 5,7	545,3	A



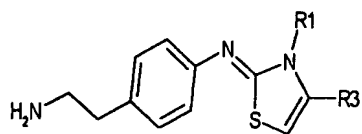
R2	R3	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		34+61%	5,76 - 5,8	600,3	A
		34+68%	5,16 - 5,2	628,3	A
		98%	6,45	571,3	A
		35+60%	3,84 - 3,9	502,3	A
		32+62%	3,72 - 3,7	517,3	A
		32+62%	4,59 - 4,6	525,2	A
		33+61%	3,75 - 3,8	515,3	A
		29+64%	3,18 - 3,2	526,3	A
		32+59%	4 - 4,09	471,3	A
		32+60%	4,28 - 4,3	526,3	A
		34+56%	3,62 - 3,7	554,3	A
		31+63%	4,58 - 4,6	497,3	A



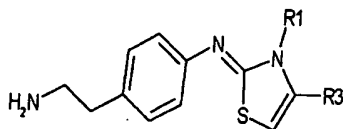
R1	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		8,8%+91,24%*	3,6+3,76	332,2	B
		88,1%*	3,9	352,2	B
		89,69%*	4,2	380,2	B
		61,66%*	4,0	382,2	B
		83,58%*	3,8	377,2	B
		84,26%*	4,4	430,1	B
		70,94%*	4,2	393,2	B
		84,19%*	4,1	397,2	B
		82,24%*	4,6	436,1	B
		82,8%*	4,7	392,2	B
		98,05%*	4,3	380,2	B
		91,16%*	4,3	400,2	B
		92,45%*	4,5	428,2	B
		93,89%*	4,2	430,2	B
		86,45%*	4,1	425,2	B
		92,39%*	4,7	478,1	B
		82,06%*	4,6	441,2	B
		90,91%*	4,4	445,2	B
		89,84%*	4,9	484,1	B
		86,4%*	5,0	440,2	B
		97,28%*	4,4	394,2	B



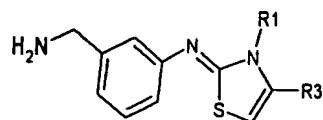
R1	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		86,31%*	4,5	414,2	B
		92,65%*	4,7	442,2	B
		91,03%*	4,4	444,2	B
		85,96%*	4,3	439,2	B
		88,28%*	4,9	492,1	B
		83,6%*	4,7	455,2	B
		87,88%*	4,6	459,2	B
		89,84%*	5,0	498,1	B
		83,9%*	5,1	454,2	B
		87,75%*	4,3	384,2	B
		94,74%*	4,5	404,2	B
		18,88+78,42%	4,24,64	432,2	B
		95,28%*	4,3	434,2	B
		92,03%*	4,5	429,2	B
		94,49%*	5,1	482,1	B
		93,02%*	4,9	445,2	B
		94,24%*	4,6	449,1	B
		93,18%*	5,3	488,0	B
		93,73%*	5,5	444,2	B
		91,59%*	4,4	400,1	B
		95,02%*	4,8	420,1	B



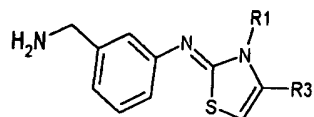
R1	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		14,84+81,27%	4,38+4,88	448,2	B
		95,88%*	4,8	450,1	B
		95,01%*	4,8	445,1	B
		95,45%*	5,4	498,1	B
		93,9%*	5,1	481,1	B
		94,56%*	5,1	465,1	B
		94,63%*	5,6	504,0	B
		96,44%*	5,7	460,1	B
		6,51+87,53%*	4,2+4,54	416,2	B
		92,97%*	4,8	436,2	B
		17,3+8,2%*	4,5+4,9	464,2	B
		92,67%*	4,6	466,2	B
		89%*	4,8	481,2	B
		94,17%*	5,3	514,1	B
		92,13%*	5,1	477,2	B
		90,56%*	5,1	481,2	B
		92,05%*	5,6	520,0	B
		93,08%*	5,7	476,2	B
		91,62%*	4,0	410,2	B
		89,78%*	4,3	430,2	B
		83,46%*	4,5	458,2	B



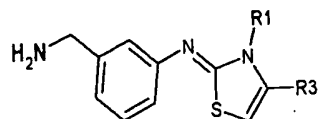
R1	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		96,98%*	4,2	460,2	B
		58,28%*	4,3	455,1	B
		81,46%*	4,8	508,1	B
		85,83%*	4,6	471,2	B
		46,87%*	4,6	475,1	B
		77,47%*	5,1	514,0	B
		61,7%*	5,2	470,2	B
		4,83%*	3,5	356,2	B
		71,46%*	4,1	376,1	B
		79,09%*	4,3	404,2	B
		88,37%*	4,0	406,1	B
		12,28%*	5,3	401,1	B
		46,58%*	4,7	454,0	B
		56,38%*	4,5	417,2	B
		13,8%*	5,5	421,1	B
		35,35%*	5,0	460,0	B
		9,13%*	5,7	416,1	B



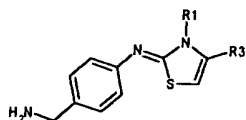
R1	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		95,36%*	3,33	367,1	B
		91,93%*	3,97	400,0	B
		82,58%*	3,64	336,2	B
		83,76%*	3,75	363,1	B
		94,79%*	4,88	458,1	B
		93,11%*	4,03	372,1	B
		92,67%*	3,37	380,1	B
		92,13%*	4,36	362,1	B
		91,01%*	3,32	405,1	B
		87,84%*	3,9	397,1	B
		64,2%*	4,46	430,1	B
		61,6%*	4,18	366,2	B
		45,6%*	4,26	393,2	B
		72,43%*	5,28	488,2	B
		87,07%*	4,47	402,2	B
		51,18%*	3,86	410,2	B
		57,68%*	4,86	392,2	B
		75,15%*	3,92	435,2	B
		90,73%*	3,24	399,1	B
		79,63%*	3,79	432,1	B
		74,56%*	3,55	368,2	B
		58,87%*	3,62	395,2	B
		81,05%*	4,65	490,2	B
		88,83%*	3,88	404,2	B



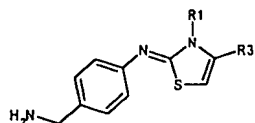
R1	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		71,47%*	3,3	412,1	B
		73,75%*	4,13	394,2	B
		80,57%*	3,3	437,2	B
		94,68%*	4,19	417,1	B
		94,88%*	4,76	450,1	B
		92,95%*	4,42	386,1	B
		88,86%*	4,56	413,1	B
		94,14%*	5,48	508,1	B
		93,85%*	4,79	422,1	B
		92,32%*	4,04	430,2	B
		90,07%*	5,08	412,1	B
		93,26%*	3,95	455,1	B
		92,62%	4,3	435,1	B
		92,80%	4,9	470,1	B
		89,20%	4,6	404,1	B
		89,20%	4,76	431,1	B
		94,30%	5,6	526,1	B
		93,50%	5	440,2	B
		92,40%	4,2	448,1	B
		87,80%	5,2	430,1	B
		93,60%	4,1	473,2	B
		80,48%*	4,16	447,1	B
		72,73%*	4,72	480,1	B
		77,01%*	4,39	416,1	B



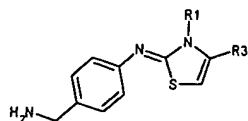
R1	R3	Pureté	tr (min)	M-H+	Méthode
		59,26%*	4,5	443,2	B
		16,89%*	5,98	538,1	B
		59,53%*	4,74	452,2	B
		74,07%*	4,02	460,2	B
		28,34%*	5,52	442,1	B
		91,06%*	3,82	485,2	B
		89,83%*	5,09	507,2	B
		84,5%*	5,52	540,1	B
		88,02%*	5,06	476,2	B
		75,6%*	5,22	503,2	B
		90,35%*	6,14	598,2	B
		85,97%*	5,38	512,2	B
		81,37%*	4,68	520,2	B
		83,32%*	5,66	502,2	B
		82,09%*	4,92	545,2	B
		93,11%*	4,34	445,2	B
		81,53%*	4,77	478,1	B
		79,98%*	4,46	414,2	B
		70,25%*	4,56	441,2	B
		85,89%*	5,56	536,1	B
		84,17%*	4,73	450,2	B
		78,49%*	4,12	458,2	B
		83,38%*	5,13	440,2	B
		83,19%*	4,22		B



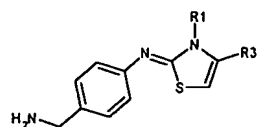
R1	R3	Pureté	tr (min)	[M+H] <sup>+</sup>	Méthode
		88,67%*	3,52	338,1	B
		90,44%*	3,44	383,1	B
		87,39%*	4,25	422,1	B
		85,96%*	4,04	416,0	B
		70,58%*	4,4	444,2	B
		80,19%*	4,83	474,1	B
		80,62%*	4,34	402,2	B
		80,81%*	4,37	378,1	B
		88,51%*	4,77	442,1	B
		83,45%*	4,72	405,1	B
		90,58%*	3,02	340,2	B
		93,54%*	2,98	385,1	B
		91,74%*	3,9	424,1	B
		90,82%*	3,62	418,0	B
		80,89%*	4,09	446,2	B
		88,14%*	4,6	476,1	B
		91,5%*	3,98	404,2	B
		89,25%*	3,87	380,1	B
		87,36%*	4,38	444,1	B
		90,68%*	4,24	407,1	B
		88,48%*	4,24	414,2	B
		91,86%*	4,21	459,2	B
		88,25%*	4,89	498,2	B
		85,8%*	4,71	492,1	B



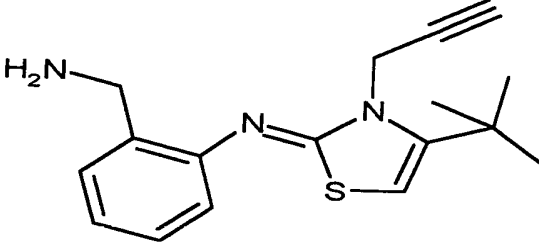
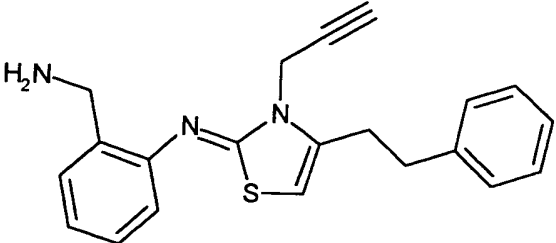
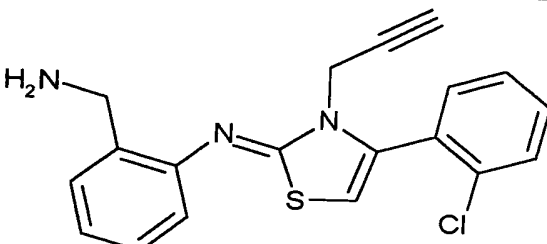
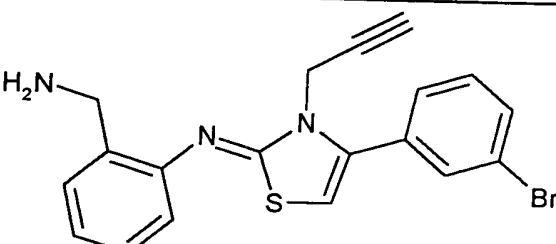
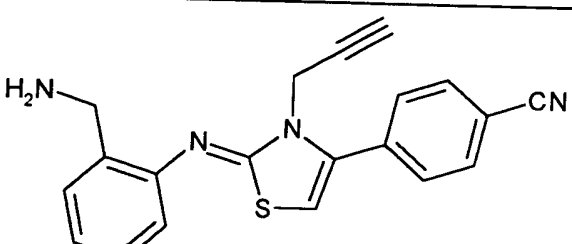
R1	R3	Pureté	tr (min)	[M+H] <sup>+</sup>	Méthode
		76,11%*	4,9	520,2	B
		83,3%*	5,45	550,2	B
		84,91%*	4,9	478,2	B
		86,12%*	5,08	454,2	B
		78,03%*	5,38	518,1	B
		84,51%*	5,38	481,2	B
		37,57%*	3,36	386,1	B
		57,15%*	3,35	431,1	B
		44,05%*	3,78	470,2	B
		42%*	3,82	484,1	B
		38,81%*	4,14	492,2	B
		45,24%*	3,88	522,1	B
		33,45%*	3,99	450,2	B
		44,76%*	3,68	426,1	B
		33,42%*	4,08	490,1	B
		42,48%*	3,67	453,2	B
		92,63%*	4,23	390,1	B
		91,9% <sup>m</sup>	4,1	439,1	B
		92,12%*	5	474,1	B
		93,03%*	4,85	488,0	B
		86,59%*	5,04	486,2	B
		92,8% <sup>m</sup>	5,5	526,1	B
		92,85%*	5,1	454,2	B
		92% <sup>m</sup>	5,1	430,1	B

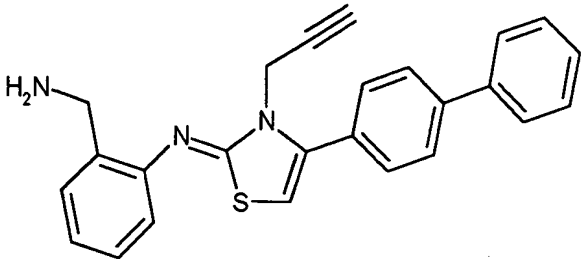
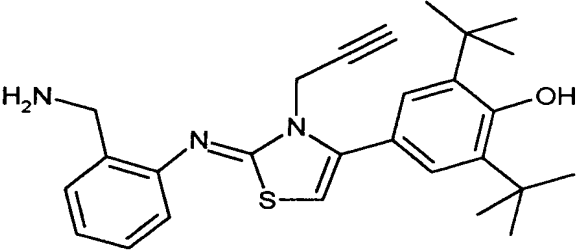
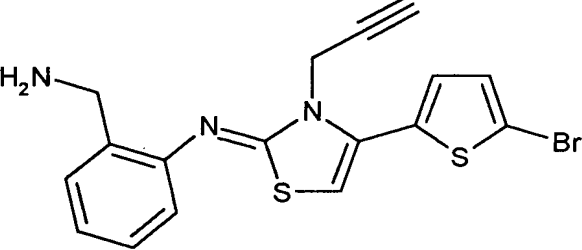
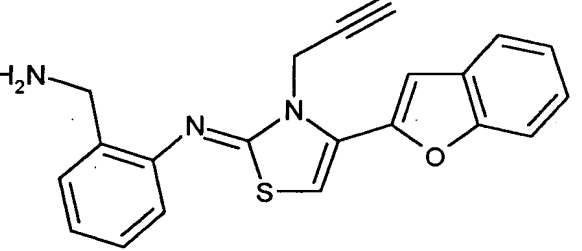
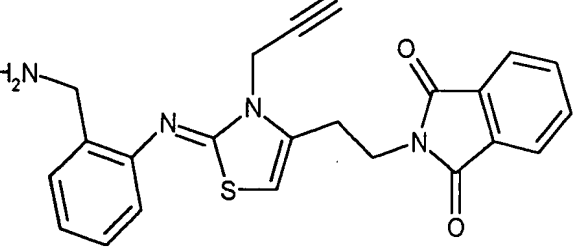


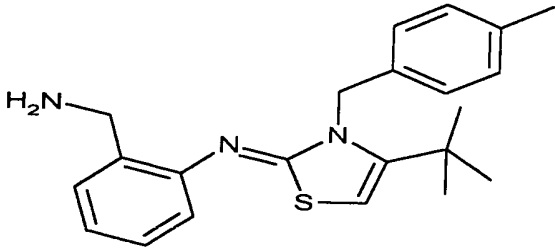
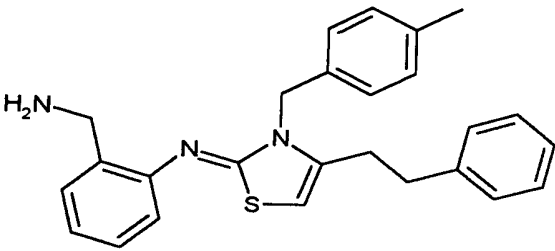
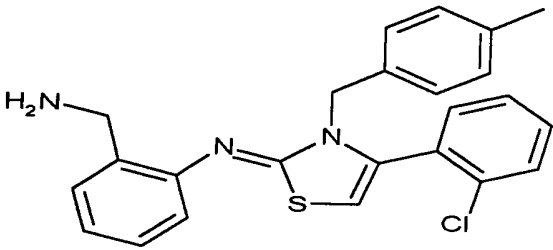
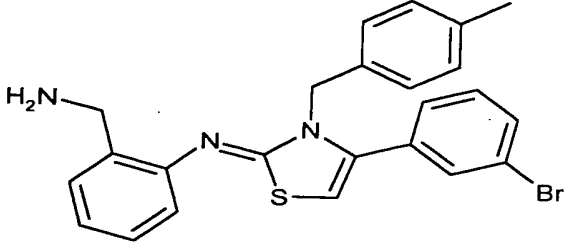
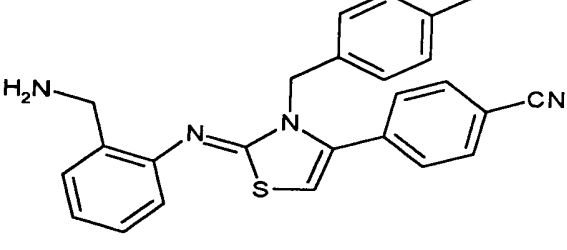
R1	R3	Pureté	tr (min)	[M+H] <sup>+</sup>	Méthode
		92,82%*	5,48	494,1	B
		92,8% <sup>m</sup>	5,1	457,2	B
		93,8% <sup>m</sup>	4,6	406,1	B
		93,8% <sup>m</sup>	4,5	451,0	B
		93,1% <sup>m</sup>	5,2	490,1	B
		94,5% <sup>m</sup>	5,1	484,0	B
		89,54%*	5,29	512,1	B
		95,2% <sup>m</sup>	5,6	542,1	B
		92,89%*	5,38	470,2	B
		93,4% <sup>m</sup>	5,3	445,9	B
		94,7% <sup>m</sup>	5,7	510,1	B
		94,3% <sup>m</sup>	5,3	473,0	B
		89,54%*	4,06	400,1	B
		92,12%*	4,13	445,1	B
		88,9%*	4,81	484,2	B
		88,87%*	4,56	478,1	B
		82,41%*	4,76	506,2	B
		88,61%*	5,36	536,1	B
		85,7%*	4,78	464,2	B
		84,05%*	4,94	440,2	B
		84,35%*	5,38	504,1	B
		88,41%*	5,16	467,2	B
		82,75%*	3,76	446,2	B
		89%*	3,77	491,1	B

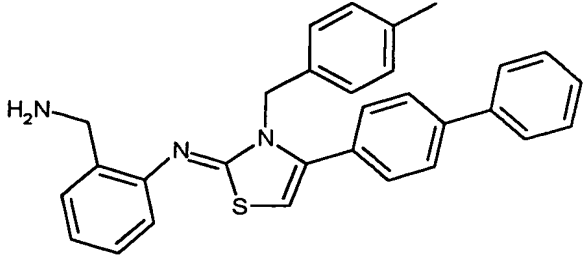
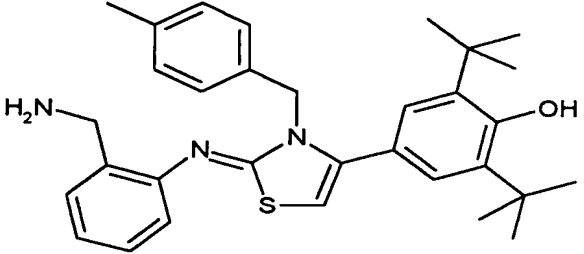
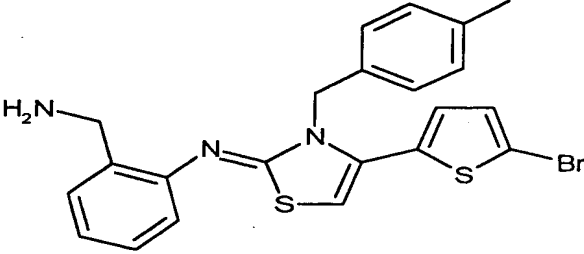
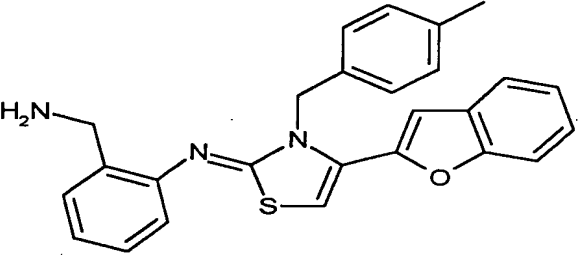
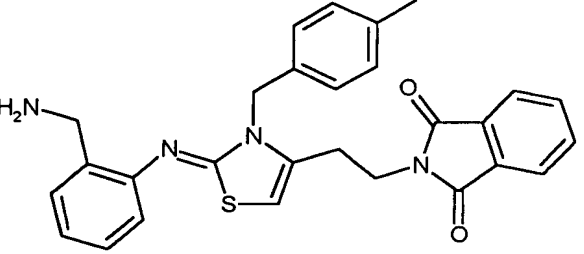


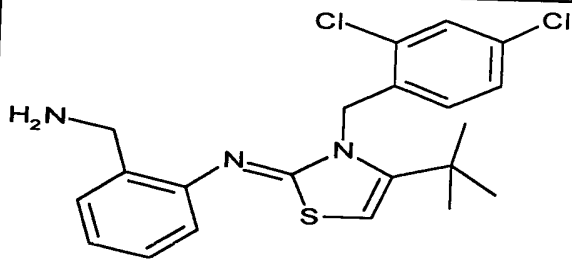
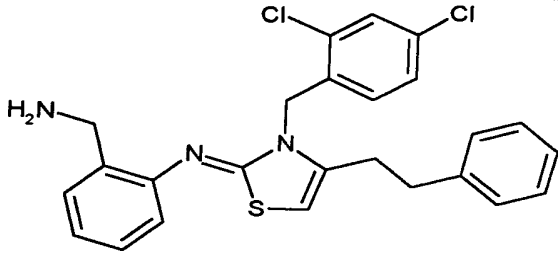
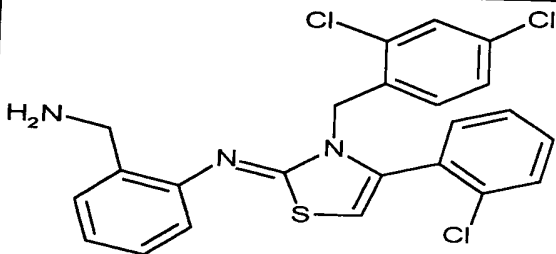
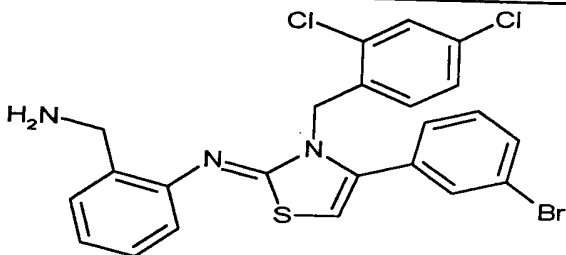
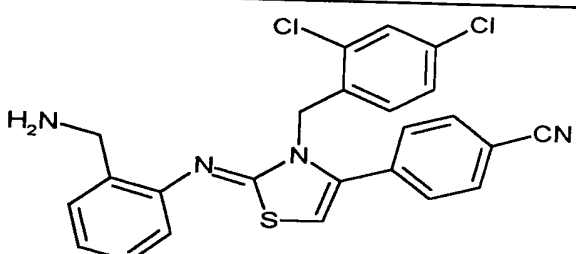
R1	R3	Pureté	tr (min)	[M+H] <sup>+</sup>	Méthode
		87,13%*	4,4	530,1	B
		84,69%*	4,21	524,1	B
		78,04%*	4,52	552,2	B
		85,64%*	4,98	582,1	B
		83,18%*	4,44	510,2	B
		88,34%*	4,6	488,2	B
		1,52%*	5,07	550,1	B
		84,05%*	4,75	513,2	B

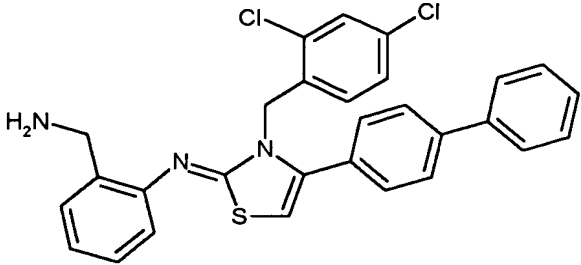
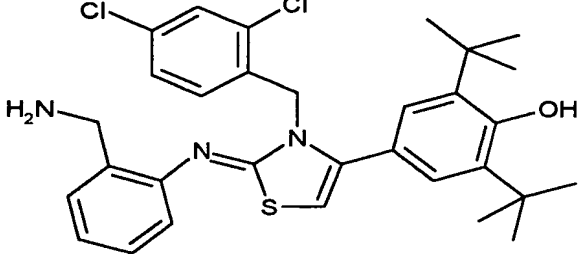
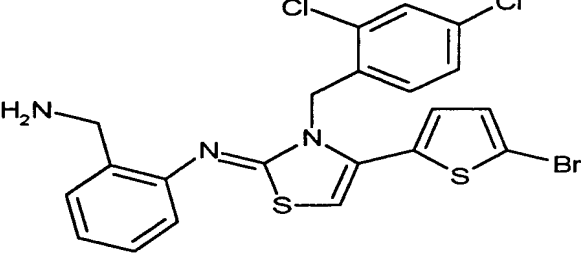
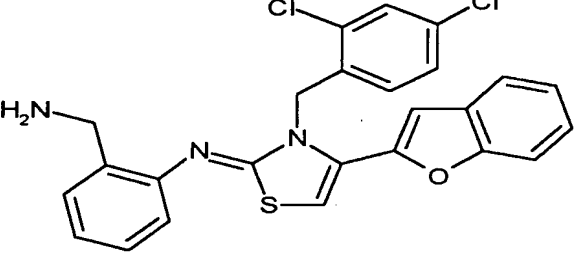
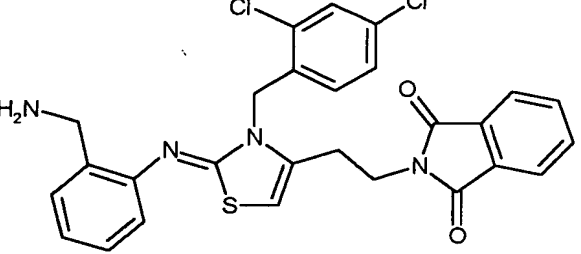
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	75	4,5	300,2	B
	82	4,9	348,2	B
	87%	4,7	354,1	B
	89	5,0	398,0	B
	87	4,4	345,2	B

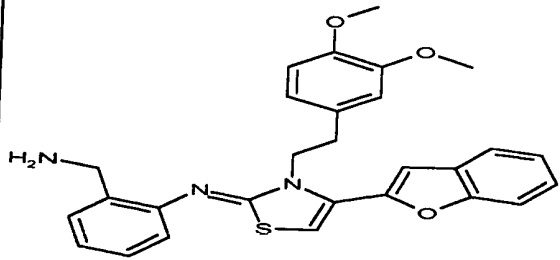
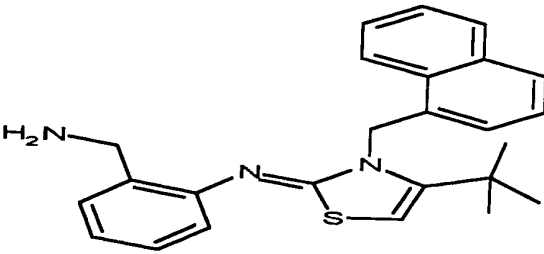
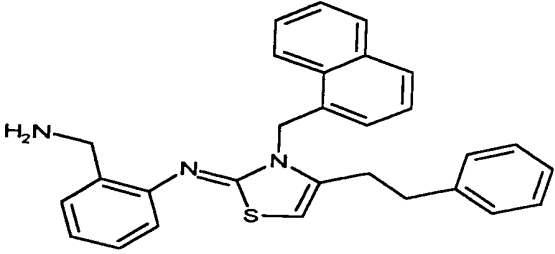
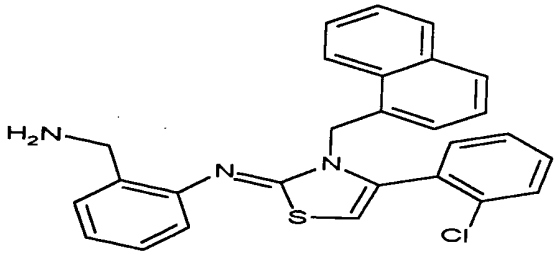
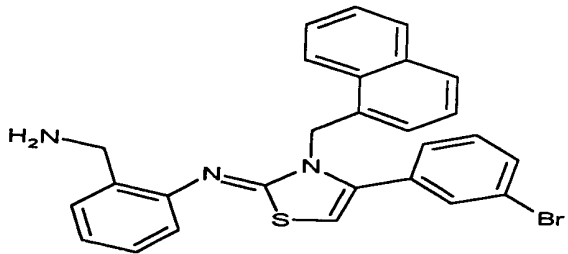
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	90	5,4	396,1	B
	89	5,9	448,2	B
	85	5	404	B
	85	5,0	360,1	B
	91	4,4	417,1	B

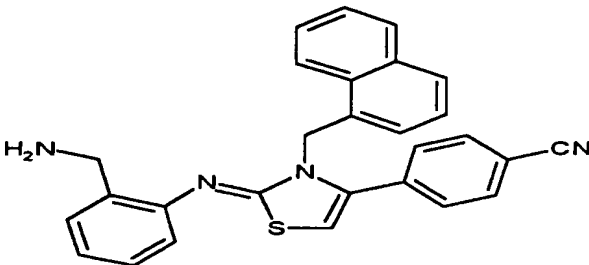
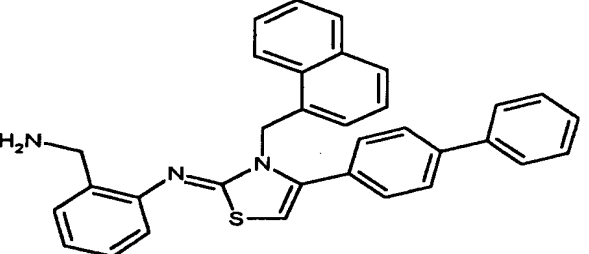
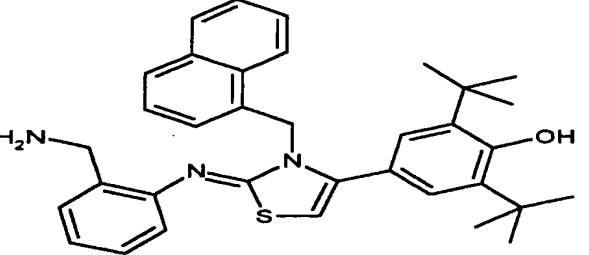
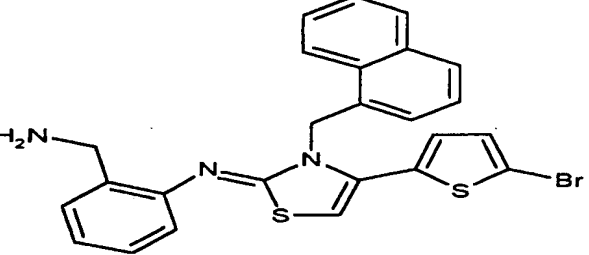
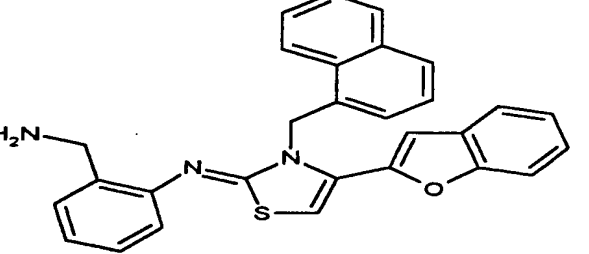
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	95	5,1	366,2	B
	92	5,5	414,2	B
	95	5,4	420,1	B
	93	5,6	464,1	B
	94	5	411,2	B

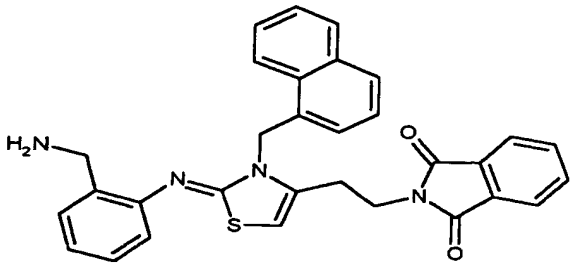
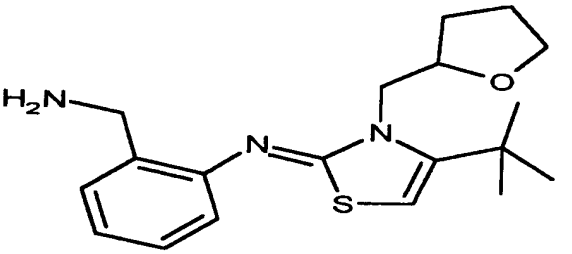
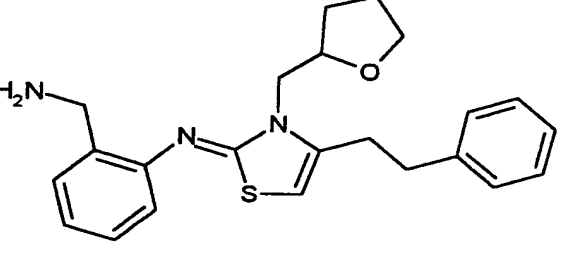
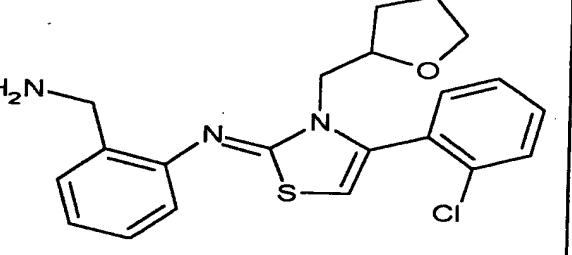
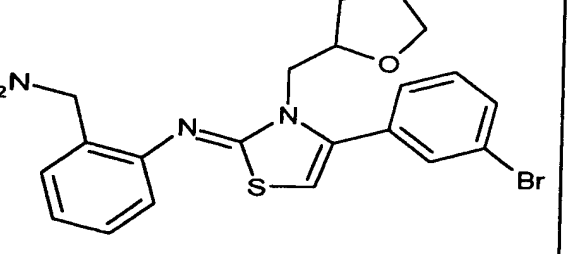
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	91	6,0	462,2	B
	91,5	6,4	514,2	B
	93	5,7	470,1	B
	94	5,6	426,1	B
	91	5,0	483,2	B

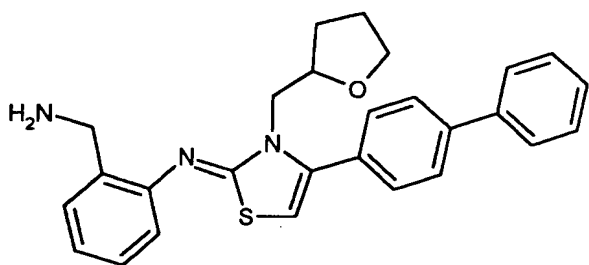
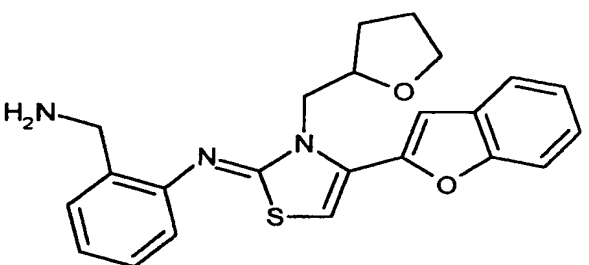
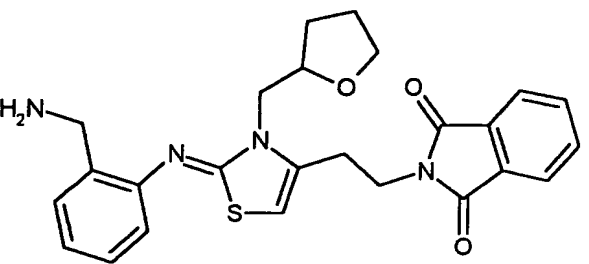
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	96	5,6	420,1	B
	78	5,8	468,1	B
	97	5,6	474,1	B
	97	5,8	518,0	B
	94	5,2	465,1	B

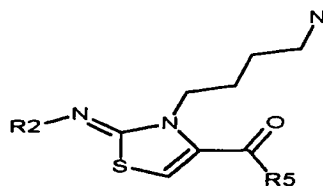
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	94	6,3	516,1	B
	96	6,5	568,2	B
	95	5,9	524,0	B
	95	5,8	480,1	B
	92	5,3	537,1	B

Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	77	5,2	486,2	B
	97%	5,4	402,2	B
	92%	5,7	450,2	B
	93%	5,5	456,1	B
	93%	5,7	500,1	B

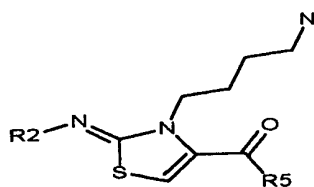
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	91%	5,1	447,2	B
	92%	6,1	498,2	B
	95%	6,5	550,3	B
	93%	5,7	506,0	B
	95%	5,7	462,2	B

Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	91%	5,1	519,2	B
	74%	3,5	346,2	B
	72%	4,5	394,2	B
	82%	4,6	400,1	B
	79%	4,9	444,1	B

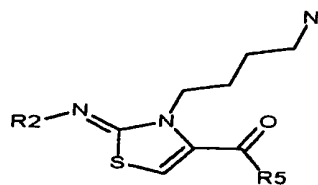
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	71%	5,3	442,2	B
	77	5,0	406,1	B
	81	4,1	463,2	B



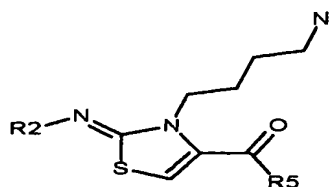
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		28%	3,6	373,2	C
		64,31%*	2,6	396,2	C
		67%	3,6	425,1	C
		52%	3,5	387,1	C
		76%	4,4	471,2	C
		66%	2,4	399,2	C
		43%	3,1	474,1	C
		45%	4,4	457,2	C
		64%	4,6	485,2	C
		55%	4,1	429,1	C
		75%	4,2	449,1	C
		68%	3,6	417,1	C
		31,79%+17,3	4,65+4,8	429,2	C
		42%	3,9	407,1	C
		68%	4,6	487,2	C



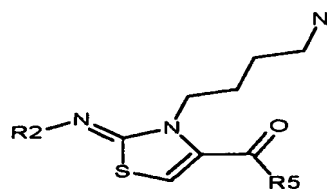
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		33%	4,3	415,2	C
		61%	3,3	438,2	C
		58%	4,3	467,2	C
		52%	4,2	429,2	C
		70%	5,0	513,2	C
		23%	3,2	441,2	C
		72%	3,8	516,2	C
		35%	5,0	499,2	C
		64%	5,2	527,3	C
		68,28%*	4,7	471,2	C
		77%	4,8	491,2	C
		67,63%*	4,4	459,2	C
		28,7%*+14,2	5,27+5,4	471,3	C
		67%	4,5	449,2	C
		64,17%*	5,2	529,2	C



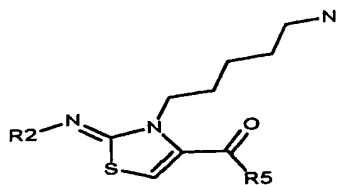
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		50%	4,6	423,2	C
		79%	3,4	446,2	C
		76%	4,5	475,2	C
		68%	4,4	437,1	C
		80%	5,2	521,2	C
		49%	3,3	449,2	C
		72%	4,0	524,2	C
		70%	5,2	507,2	C
		75%	5,4	535,2	C
		78%	4,9	479,1	C
		79%	5,0	499,2	C
		83%	4,6	467,1	C
		45,02%+24,6	5,53+5,7	479,3	C
		77%	4,8	457,2	C
		70%	5,4	537,2	C



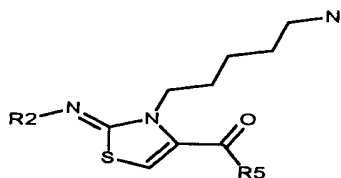
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		48%	4,4	407,1	C
		71%	3,3	430,1	C
		70%	4,4	459,1	C
		68%	4,3	421,1	C
		79%	5,1	505,1	C
		24%	3,2	433,1	C
		74%	3,9	508,1	C
		43%	5,2	491,1	C
		72%	5,4	519,1	C
		70%	4,9	463,1	C
		79%	5,0	483,1	C
		78%	4,5	451,1	C
		42,63%+23,5	5,42+5,6	463,2	C
		70%	4,7	441,1	C
		72%	5,4	521,1	C



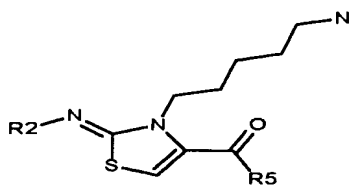
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		28%	5,0	441,1	C
		66%	3,7	464,1	C
		51%	4,9	493,1	C
		65%	4,8	455,1	C
		72%	5,6	539,2	C
		27%	3,6	467,2	C
		39%	4,4	542,1	C
		49%	5,5	525,2	C
		61%	5,7	553,2	C
		68%	5,3	497,1	C
		81%	5,3	517,1	C
		78%	4,9	485,1	C
		28,58%+14,4	5,87+6,0	497,3	C
		61%	5,1	475,2	C
		66%	5,7	555,1	C



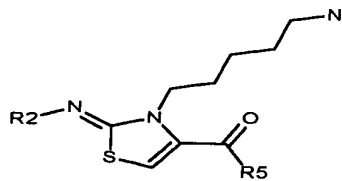
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	MH+
		60%	3,9	439,2	C
		88%	2,9	478,2	C
		89%	3,8	389,2	C
		94%	2,4	396,1	C
		94%	2,3	418,2	C
		80%	4,1	533,2	C
		93%	4,3	485,2	C
		91%	4,3	471,2	C
		82%	3,9	423,2	C
		93%	4,1	487,1	C
		92%	4,1	463,2	C
		91%	2,9	430,2	C
		95%	3,7	431,1	C
		91%	4,4	471,2	C
		86%	4,5	501,2	C



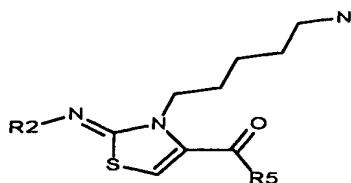
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	MH+
		93%	4,2	463,1	C
		64%	5,6	541,1	C
		82%	4,2	580,2	C
		88%	5,6	491,2	C
		92%	4,0	498,1	C
		90%	3,9	520,1	C
		82%	5,6	635,1	C
		92%	5,9	587,1	C
		90%	5,9	573,1	C
		90%	5,7	525,1	C
		91%	5,7	589,0	C
		91%	5,7	565,1	C
		89%	4,7	532,1	C
		93%	5,4	533,1	C
		93%	6,0	573,1	C



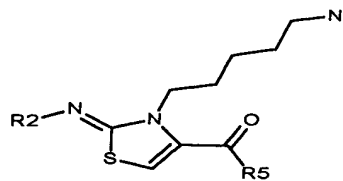
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	MH+
		90%	6,1	603,2	C
		90%	5,8	565,0	C
		64%	4,7	515,2	C
		83%	3,6	554,2	C
		86%	4,7	465,2	C
		85%	3,4	472,2	C
		84%	3,3	494,2	C
		84%	4,8	609,2	C
		87%	5,1	561,2	C
		84%	5,1	547,2	C
		85%	4,8	499,2	C
		0%	5,3	563,1	C
		89%	4,9	539,2	C
		86%	3,8	506,2	C
		89%	4,6	507,2	C



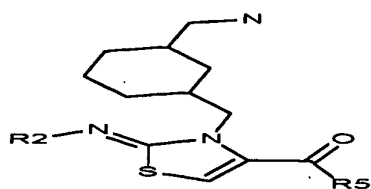
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	MH+
		88%	5,2	547,2	C
		2%	5,6	577,2	C
		90%	5,0	539,1	C
		65%	4,8	545,2	C
		87%	3,8	584,3	C
		88%	4,8	495,2	C
		91%	3,6	502,2	C
		90%	3,5	524,2	C
		85%	4,9	639,2	C
		86%	5,2	591,2	C
		90%	5,2	577,2	C
		88%	4,9	529,2	C
		86%	5,0	593,1	C
		88%	5,0	569,2	C
		90%	4,0	536,2	C



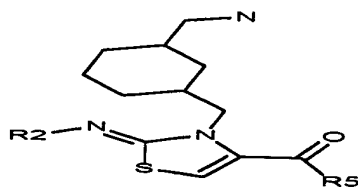
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	MH+
		90%	4,7	537,2	C
		90%	5,2	577,2	C
		87%	5,3	607,2	C
		91%	5,1	569,1	C
		62%	4,2	467,2	C
		93%	3,2	506,3	C
		81%	4,1	417,2	C
		92%	3,0	424,2	C
		92%	2,9	446,2	C
		79%	4,3	561,2	C
		90%	4,6	513,3	C
		91%	4,5	499,2	C
		80%	4,2	451,2	C
		78%	4,4	515,1	C
		86%	4,4	491,2	C



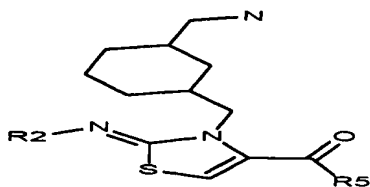
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	MH+
		92%	3,3	458,3	C
		91%	4,1	459,2	C
		80%	4,6	499,3	C
		77%	4,8	529,2	C
		92%	4,5	491,1	C



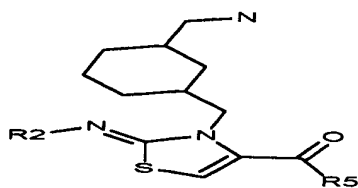
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		56,92%*+24,5%M	4,07 - 4,2	417,2	C
		64,68%*+24,4%M	4,98 - 5,1	526,3	C
		62,41%*+25,1%M	3,96 - 4,1	430,3	C
		80,53%*	3,4	490,4	C
		65,4%+27,8%M	4,9 - 5,0	503,3	C
		64,5%+25,5%M	5,6 - 5,7	536,4	C
		86,8% <i>m</i>	3,3	509,3	C
		64,14%+29,8%M	5,02 - 5,1	537,3	C
		60,8%*+32,2%M	5,37 - 5,5	543,3	C
		59,67%*+31,5%M	5,24 - 5,3	545,3	C
		61,66%+24,8%M	4,69 - 4,8	527,3	C
		88,76%*	3,8	536,4	C
		87,52%*	3,8	528,4	C
		58%+25,2%M	4,12 - 4,3	417,3	C



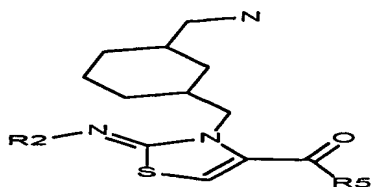
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		68,1%+24,5%M	5,22 - 5,3	529,3	C
		64,88%+23,1%M	5,12 - 5,2	535,2	C
		61,93%+21,6%M	5,46 - 5,5	535,2	C
		90%	6,1	644,3	C
		90%	5,3	548,2	C
		84,39%*	4,5	608,3	C
		95%	6,1	621,3	C
		90,9%M	6,6	654,4	C
		84,22%*	4,4	627,3	C
		93%	6,1	655,3	C
		92%	6,4	661,3	C
		93%	6,3	663,3	C
		87%	5,9	645,3	C
		87,5%M	4,7	654,4	C



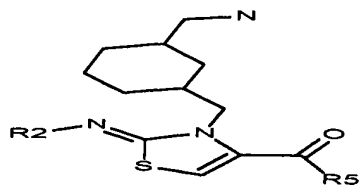
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		84,88%*	4,7	646,4	C
		72%	5,5	535,2	C
		94%	6,3	647,3	C
		92%	6,3	653,2	C
		63,08%*+26,1% <sub>m</sub>	3,98 - 4,2	441,3	C
		64,53%*+28,0% <sub>m</sub>	4,8 - 5,0	550,4	C
		65,14%*26,9% <sub>m</sub>	3,93 - 4,1	454,3	C
		56,64%*+30,1% <sub>m</sub>	3,54 - 3,6	514,4	C
		64,82%+30,3% <sub>m</sub>	4,64 - 4,9	527,3	C
		64,3%*+28,3% <sub>m</sub>	5,33 - 5,6	560,4	C
		64,52%*+24,8% <sub>m</sub>	3,5 - 3,6	533,4	C
		62,98%+27,5% <sub>m</sub>	4,77 - 5,0	561,3	C
		48,52%+20,8% <sub>m</sub>	5,08 - 5,3	567,4	C
		61,22%+27,5% <sub>m</sub>	4,98 - 5,2	569,3	C



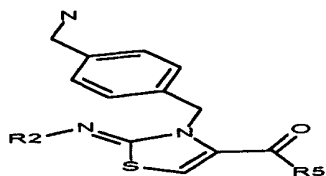
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		58,46%+22,7% <i>m</i>	4,5 - 4,7	551,4	C
		65,1%*+26,4% <i>m</i>	3,92 - 4,0	560,4	C
		63,62%*+26,1% <i>m</i>	3,92 - 4,1	552,4	C
		64,03%+27,3% <i>m</i>	4,01 - 4,2	441,3	C
		66,29%+28,9% <i>m</i>	4,96 - 5,2	553,4	C
		62,84%+26,6% <i>m</i>	4,84 - 5,0	559,2	C
		59,41%*+26,3% <i>m</i>	3,95 - 4,1	445,3	C
		63,79%*+28,7% <i>m</i>	4,89 - 5,1	554,3	C
		62,02%*+27,9% <i>m</i>	3,9 - 4,1	458,3	C
		58,94%+28,7% <i>m</i>	3,48 - 3,5	518,4	C
		62,92%+29,3% <i>m</i>	4,75 - 5,0	531,3	C
		63,26%*+28,4% <i>m</i>	5,46 - 5,7	564,3	C
		58,37%*+30,4% <i>m</i>	3,39 - 3,5	537,3	C
		61,81%+28,3% <i>m</i>	4,88 - 5,0	565,2	C



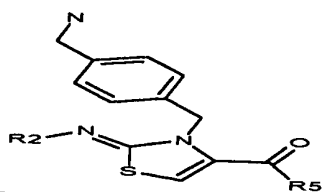
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		61,57%+27,9% <i>m</i>	5,2 - 5,4	571,3	C
		62,23%+29,5% <i>m</i>	5,09 - 5,3	573,3	C
		60,62%+26,7% <i>m</i>	4,54 - 4,7	555,3	C
		59,27%+31,8% <i>m</i>	3,86 - 4,0	564,3	C
		59,35%+31,2% <i>m</i>	3,86 - 4,0	556,4	C
		49,38%+21,7% <i>m</i>	4 - 4,2	445,3	C
		64,42%+29,7% <i>m</i>	5,07 - 5,3	557,3	C
		61,72%+27,9% <i>m</i>	4,96 - 5,1	563,2	C
		62,41%+25,4% <i>m</i>	5,24 - 5,4	552,3	C
		63,62%+28,1% <i>M</i>	5,91 - 6,0	661,3	C
		60,57%+30,2% <i>M</i>	5,14 - 5,2	565,3	C
		87%	4,4	625,4	C
		60,99%+31,9% <i>M</i>	5,88 - 6,0	638,3	C
		61,19%+31,2% <i>M</i>	6,47 - 6,6	671,4	C



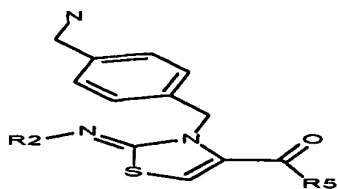
R2	R5	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
		89%	4,3	644,4	C
		66,63%+25,7%M	5,96 - 6,0	672,3	C
		65,17%+25,4%M	6,25 - 6,3	678,4	C
		63,06%+27,5%M	6,13 - 6,2	680,3	C
		54,78%+29,8%M	5,75 - 5,8	662,3	C
		91,75%*	4,7	671,4	C
		89,3%*	4,7	663,4	C
		49,02%+23,9%M	5,34 - 5,4	552,3	C
		64,16%+27,2% <i>m</i>	6,18 - 6,2	664,3	C
		62,32%+27,3% <i>m</i>	6,13 - 6,2	670,3	C



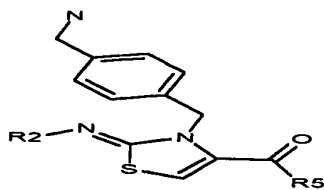
R2	R5	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		78,44%*	4,6	463,3	C
		53%	4,5	471,2	C
		86,2%*	3,7	526,3	C
		86,18%*	4,6	542,3	C
		84,93%*	5,0	546,2	C
		42,99%*	3,3	494,3	C
		84%	4,1	522,3	C
		83,25%*	4,7	570,3	C
		87,1%*	4,0	530,2	C
		45,64%*	3,2	464,3	C
		86%	4,4	475,2	C
		84%	5,0	541,2	C
		87,2%*	3,9	554,3	C
		85%	4,4	437,2	C
		34%	5,3	593,2	C



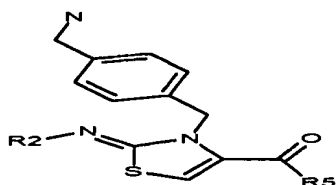
R2	R5	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		9,58%*	4,7	463,2	C
		79%	5,1	499,2	C
		47%	5,0	507,2	C
		87,95%*	3,9	562,2	C
		85,64%*	5,0	578,2	C
		84,9%*	5,3	582,1	C
		49%	3,5	530,2	C
		81%	4,6	558,2	C
		83,04%*	5,1	606,2	C
		84,92%*	4,4	566,2	C
		40,73%*	3,5	500,2	C
		85%	4,9	511,1	C
		87%	5,3	577,1	C
		85,63%*	4,1	590,2	C
		55%	4,9	473,2	C



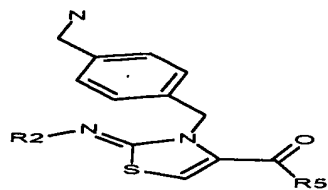
R2	R5	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		43%	5,7	629,1	C
		17%	5,2	499,2	C
		77,63%*	4,3	479,2	C
		55%	4,2	487,2	C
		85,2%*	3,3	542,2	C
		87,01%*	4,2	558,2	C
		85,97%*	4,6	562,1	C
		82,97%*	2,7	510,2	C
		82%	3,8	538,2	C
		84,15%*	4,4	586,2	C
		85,56%*	3,7	546,2	C
		49,32%*	2,8	480,2	C
		82%	4,1	491,2	C
		84%	4,7	557,1	C
		82,21%*	3,6	570,2	C



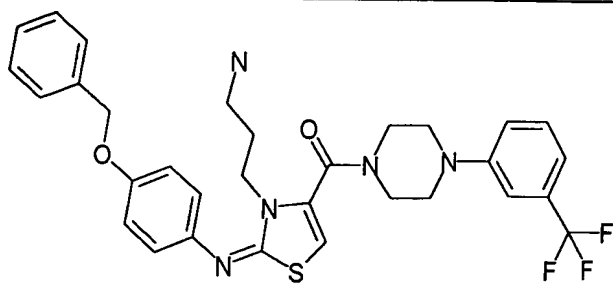
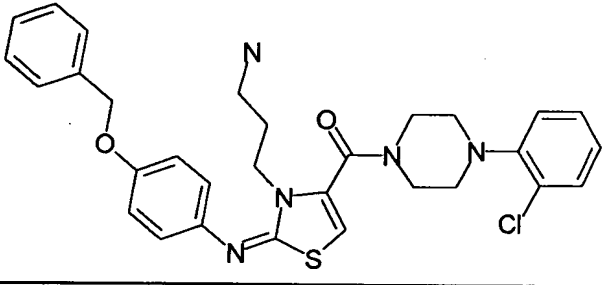
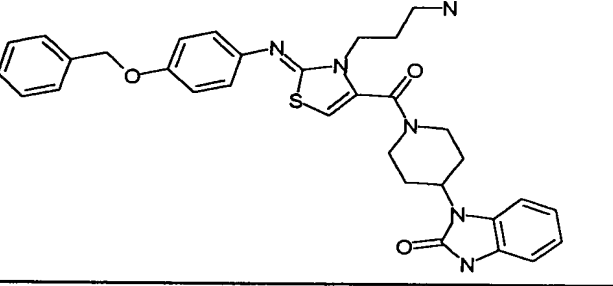
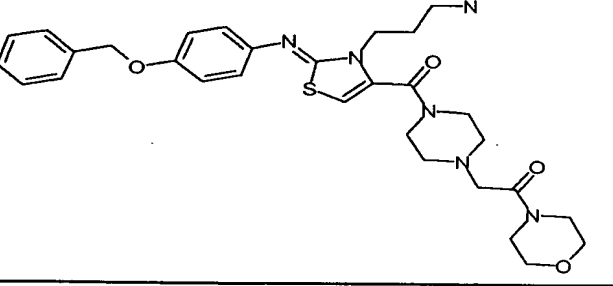
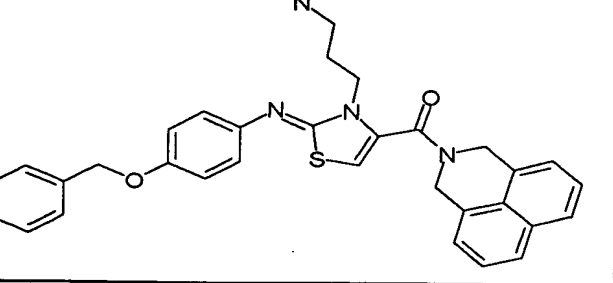
R2	R5	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		66%	4,1	453,2	C
		30%	5,1	609,1	C
		9,93%*	4,4	479,2	C
		83%	5,4	491,3	C
		58%	5,3	499,3	C
		86,58%*	4,4	554,3	C
		86,66%*	5,3	570,3	C
		84,18%*	5,7	574,2	C
		70%	3,9	522,3	C
		84%	4,9	550,3	C
		84,54%*	5,4	598,3	C
		86,04%*	4,8	558,2	C
		50,14%*	3,9	492,3	C
		83%	5,2	503,3	C
		79%	5,7	569,2	C

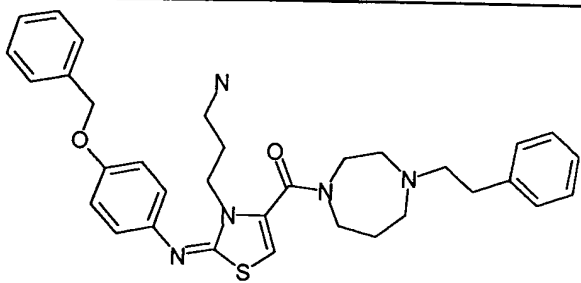
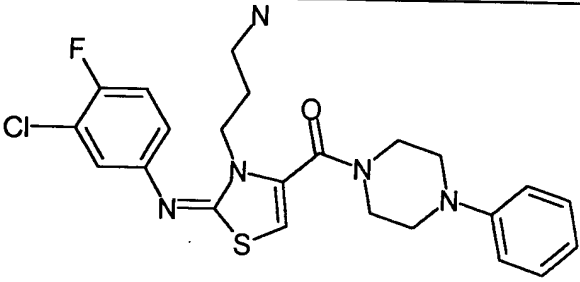
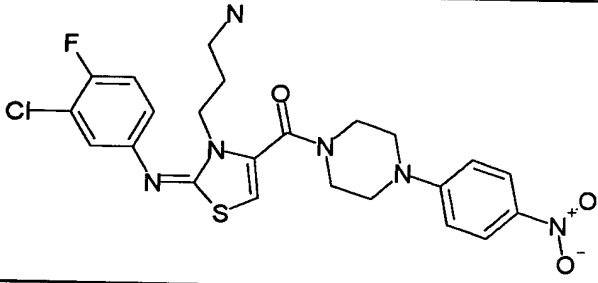
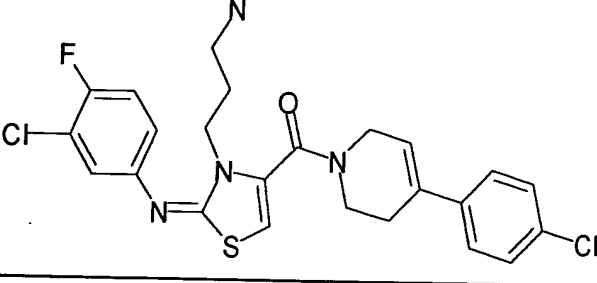
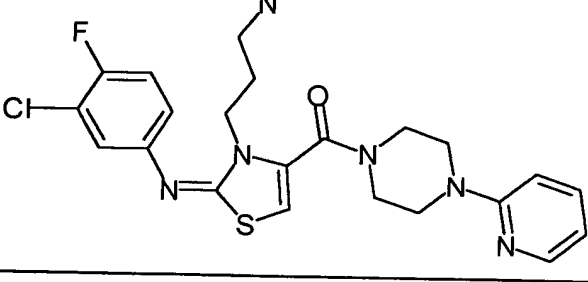


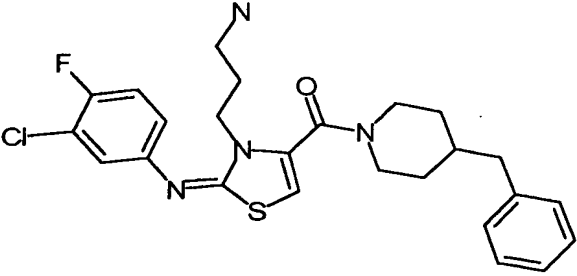
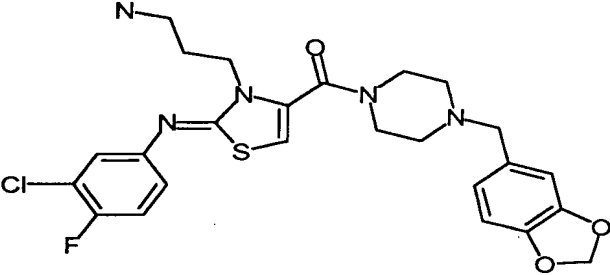
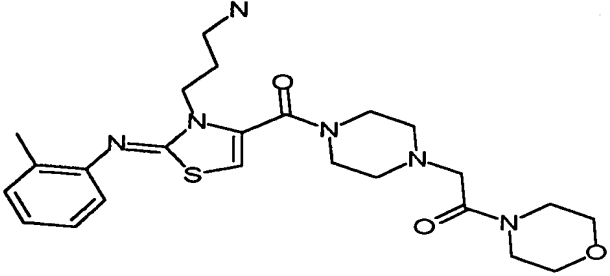
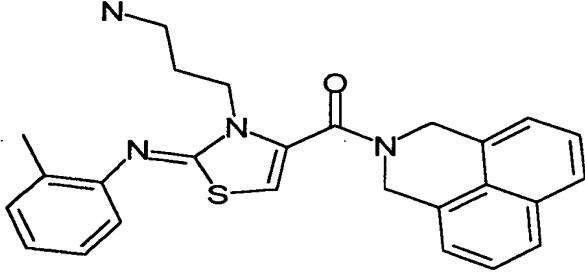
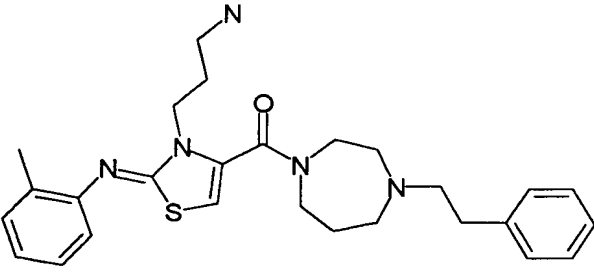
R2	R5	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		87,31%*	4,5	582,3	C
		80%	5,2	465,3	C
		26%	6,1	621,2	C
		16%	5,5	491,3	C
		77%	5,0	453,2	C
		48%	4,9	461,2	C
		83,32%*	3,7	516,2	C
		84,68%*	4,9	532,2	C
		84,41%*	5,2	536,2	C
		70%	3,3	484,2	C
		80%	4,5	512,2	C
		81,99%*	5,0	560,2	C
		85,53%*	4,3	620,2	C
		68%	3,3	454,2	C
		83%	4,8	465,1	C

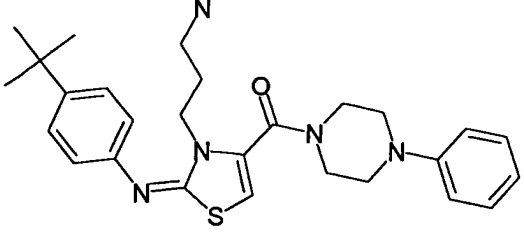
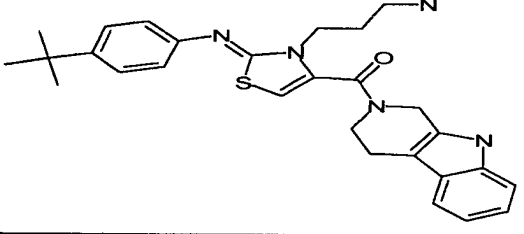
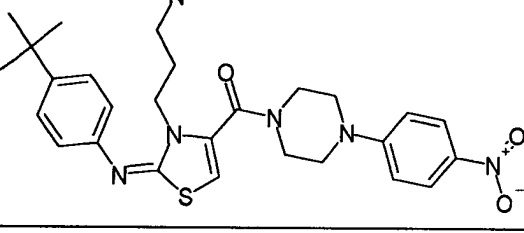
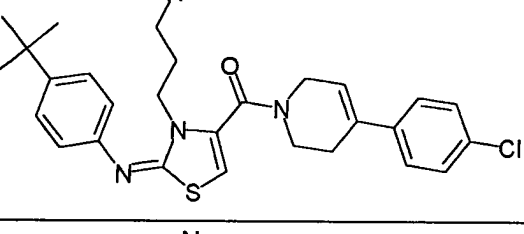
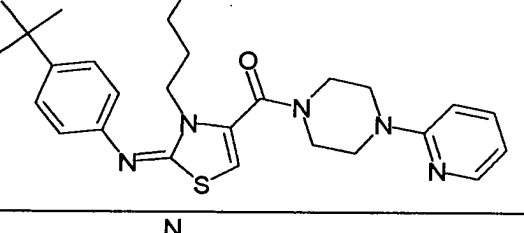
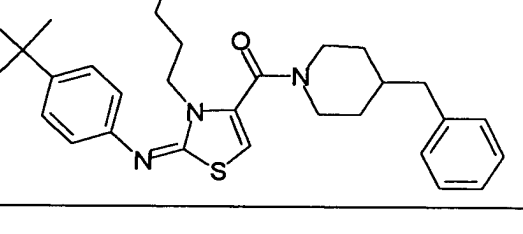


R2	R5	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
		82%	5,3	531,1	C
		84,88%*	4,0	544,2	C
		78%	4,8	427,2	C
		24%	5,6	583,1	C
		18%	5,1	453,2	C

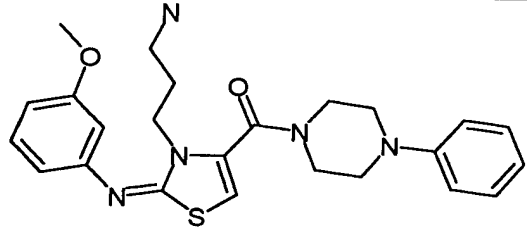
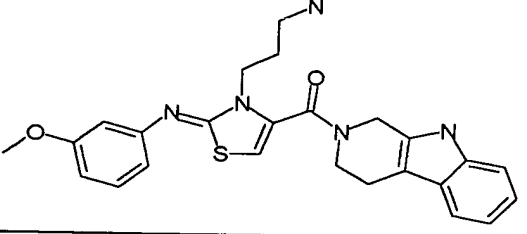
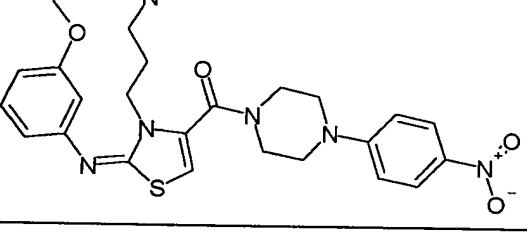
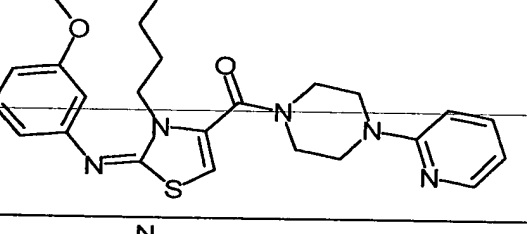
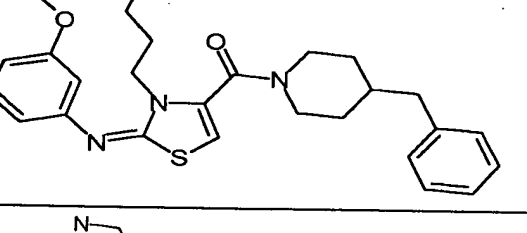
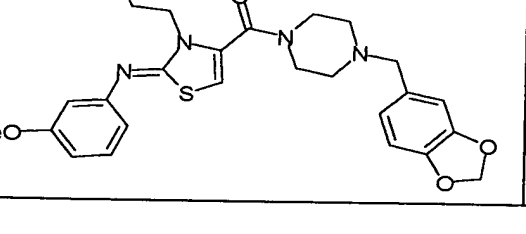
Structures	Pureté	tr (min.)	M-H+	Méthode
	89,77%*	5,5	596,3	C
	87,23%*	5,4	562,2	C
	77,09%*	4,6	583,3	C
	89%	3,7	579,3	C
	88,68%*	5,3	535,2	C

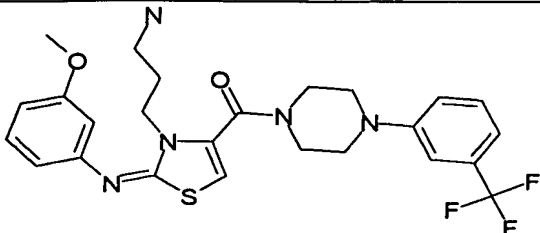
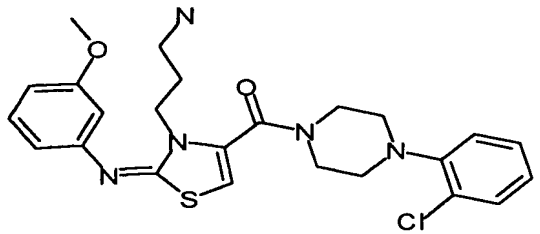
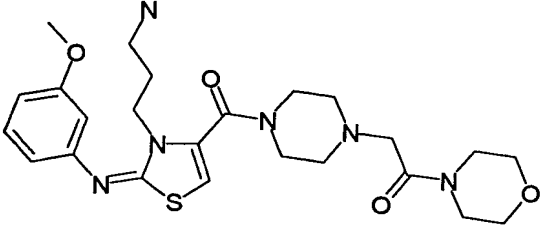
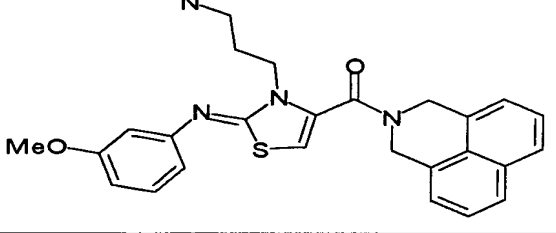
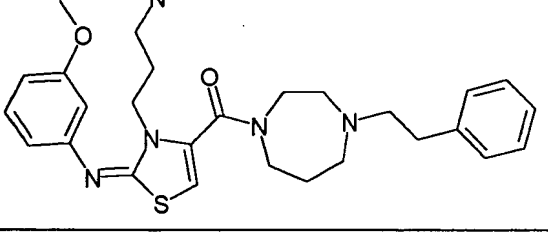
Structures	Pureté	tr (min.)	M-H+	Méthode
	88%	4,0	570,3	C
	88%	5,1	474,2	C
	91%	5,1	519,1	C
	91%	5,7	505,1	C
	88,04%*	3,7	475,2	C

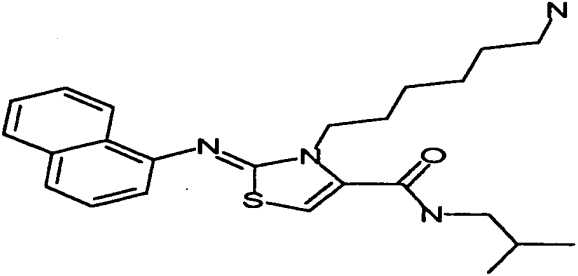
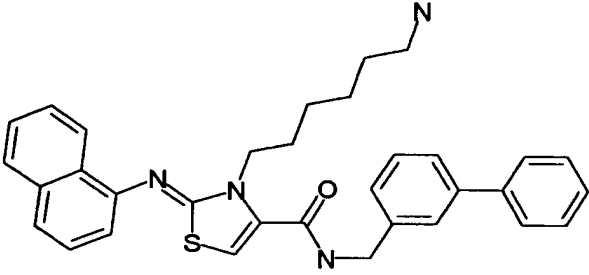
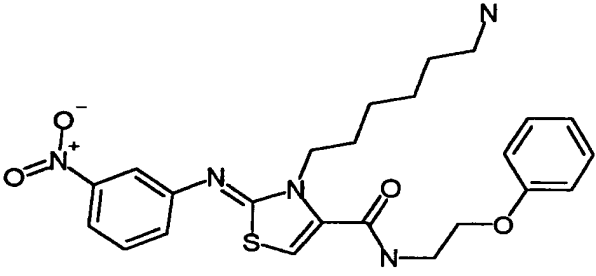
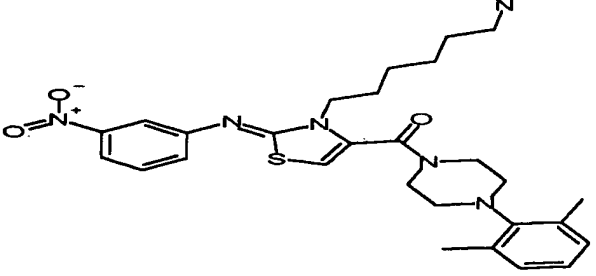
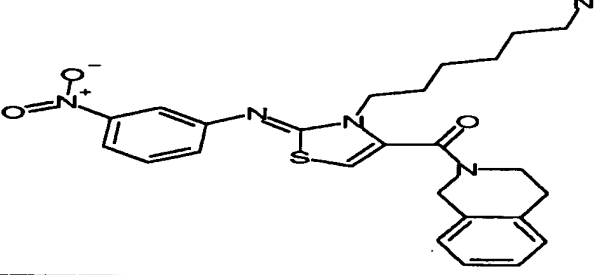
Structures	Pureté	tr (min.)	M-H+	Méthode
	86,76%*	5,6	487,2	C
	88,31%*	3,9	532,2	C
	90,41%*	3,0	487,3	C
	92,83%*	4,9	443,2	C
	87,86%*	3,6	478,3	C

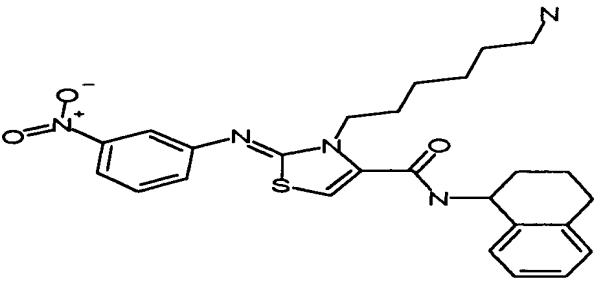
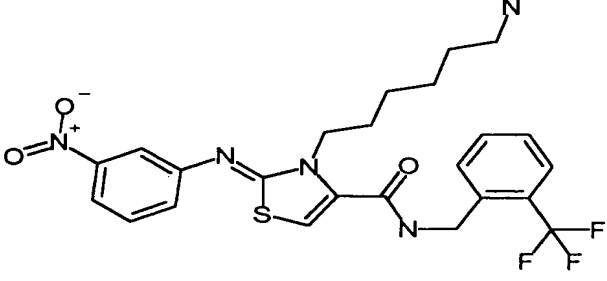
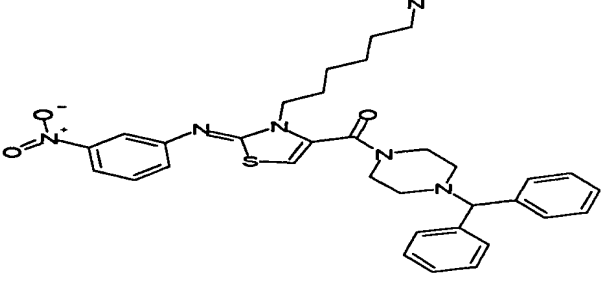
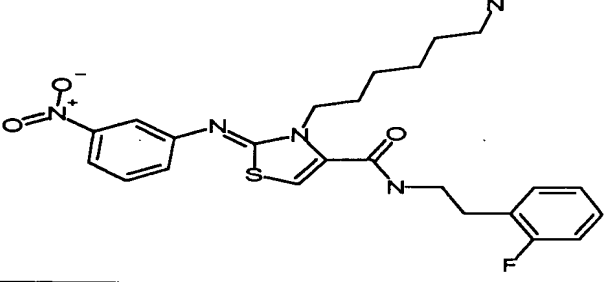
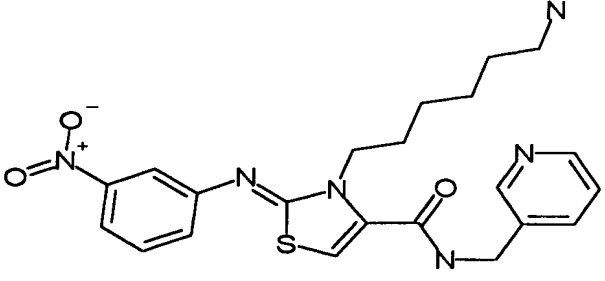
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	90,49%*	5,2	478,3	C
	80%	5,4	488,3	C
	90,35%*	5,1	523,3	C
	81%	5,7	509,2	C
	91%	3,9	479,3	C
	91,51%*	5,6	491,3	C

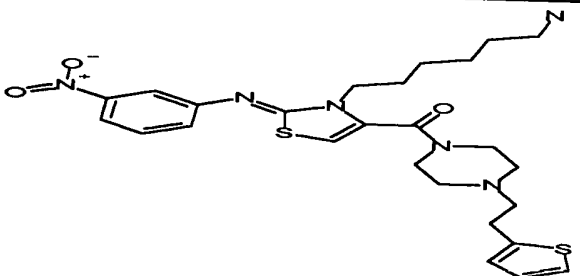
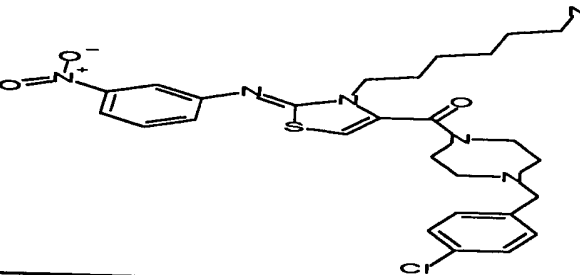
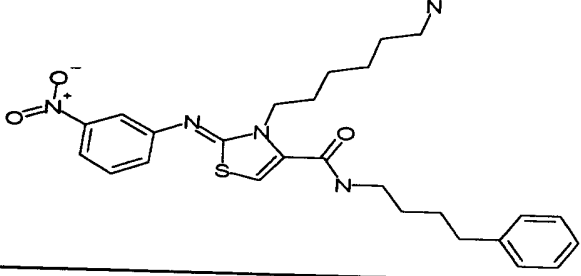
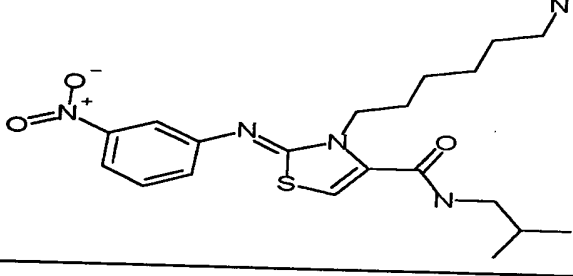
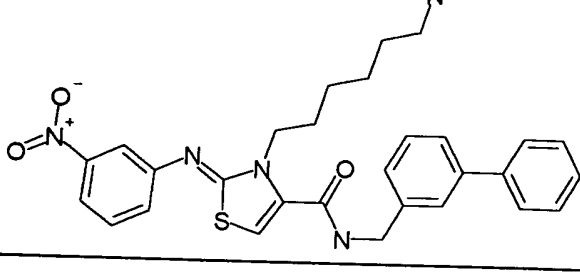
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	91,19%*	4,1	536,3	C
	91,9%*	5,7	546,3	C
	92%*	5,5	512,2	C
	91%	3,7	529,3	C
	92,41%*	5,5	485,2	C
	89%	4,2	520,3	C

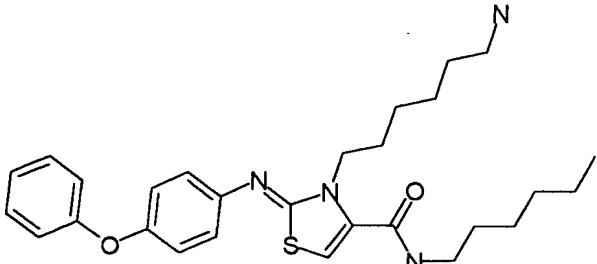
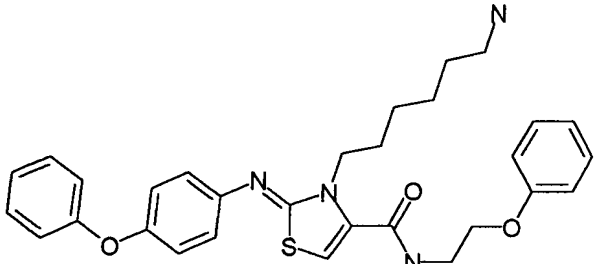
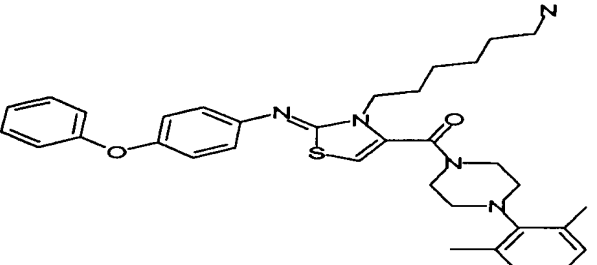
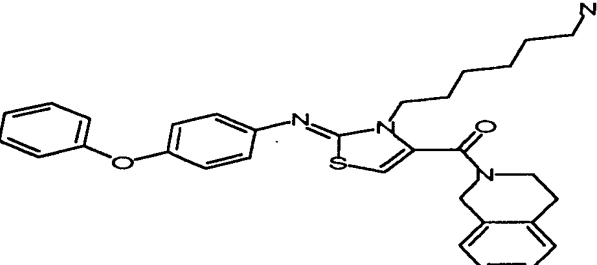
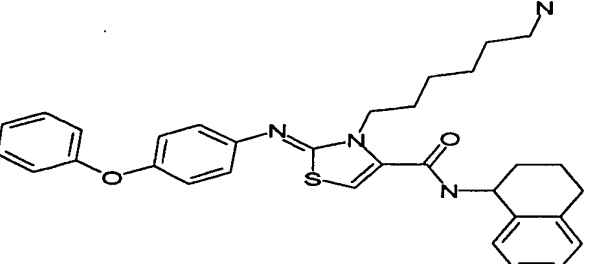
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	90,16%*	4,6	452,2	C
	77%	4,8	462,2	C
	93%	4,6	497,2	C
	93,44%*	3,2	453,2	C
	91,26%*	5,0	465,2	C
	92,75%*	3,4	510,2	C

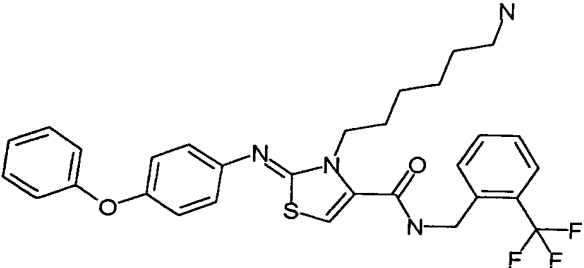
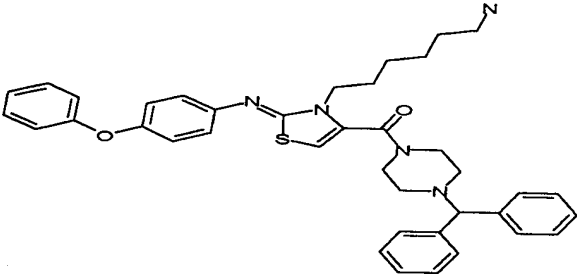
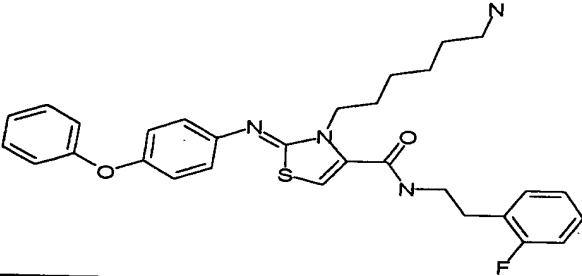
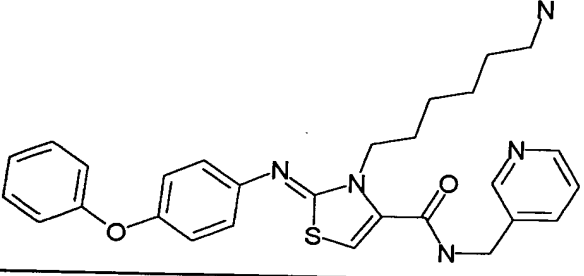
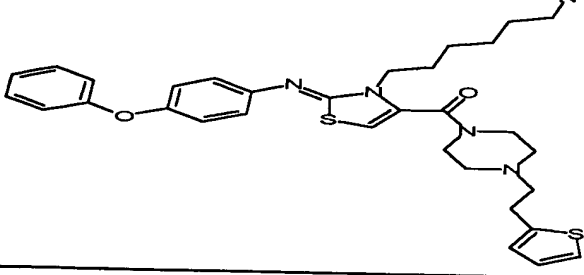
Structures	Pureté	tr (min)	MH+	Méthode
	89,69%*	5,1	520,2	C
	90,28%*	4,9	486,2	C
	89,49%*	3,0	503,3	C
	90,99%*	4,8	459,2	C
	89,18%*	3,6	494,3	C

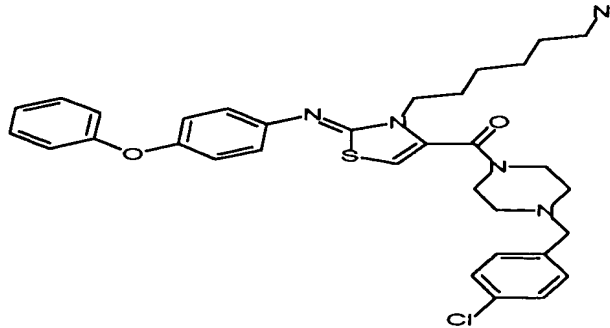
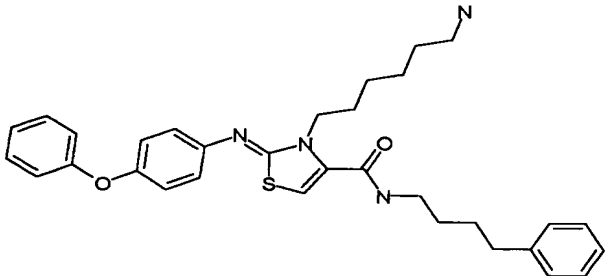
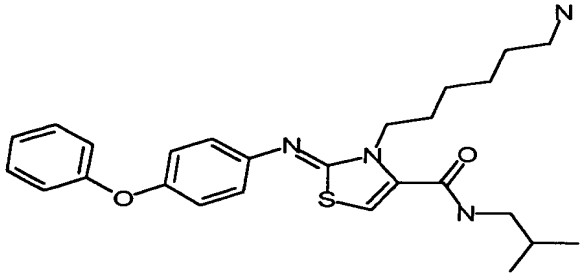
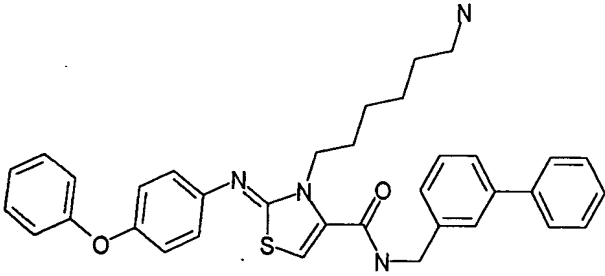
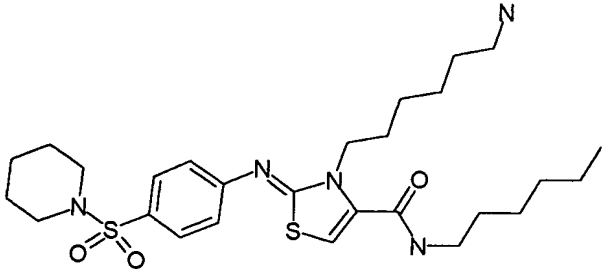
Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	84%	4,2	425,3	C
	78,8%*	5,1	535,3	C
	80%	4,7	484,2	C
	88,07%*	5,5	537,3	C
	87,48%*	4,7	480,2	C

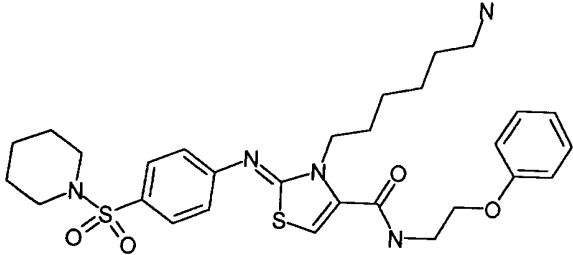
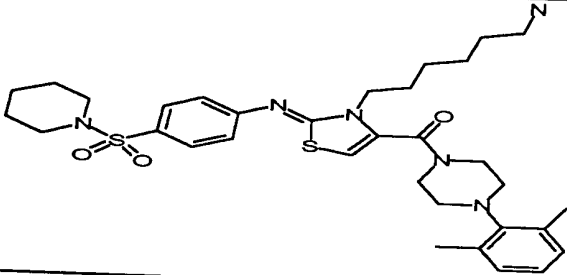
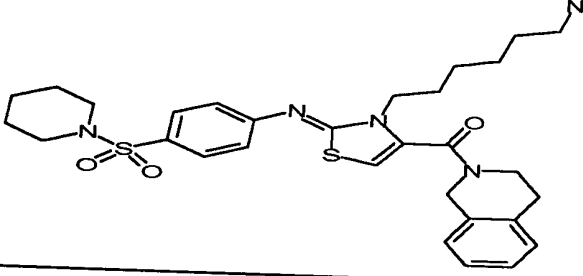
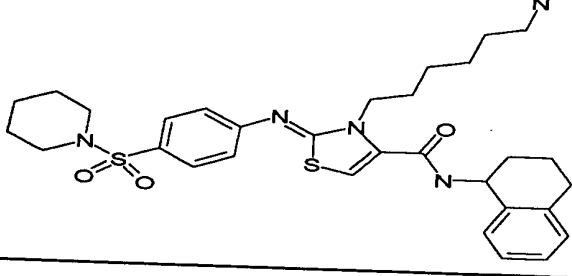
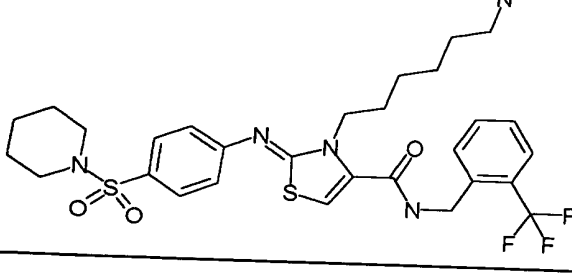
Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	82%	4,9	494,2	C
	90%	4,9	522,2	C
	86,94%*	5,0	599,3	C
	84%	4,7	486,2	C
	83%	3,4	455,2	C

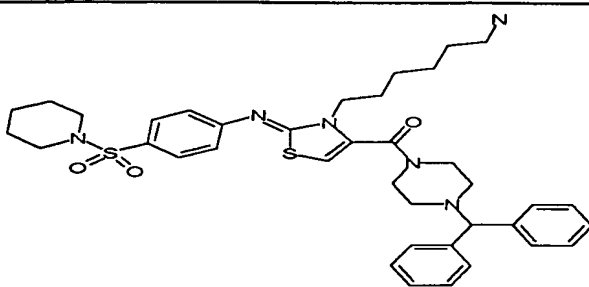
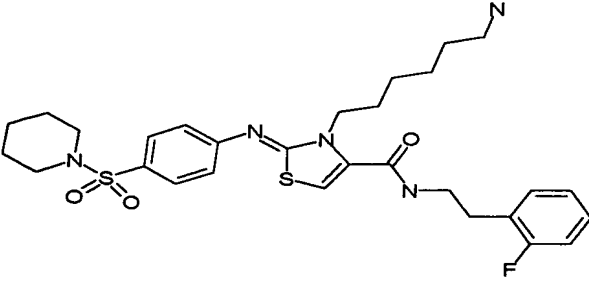
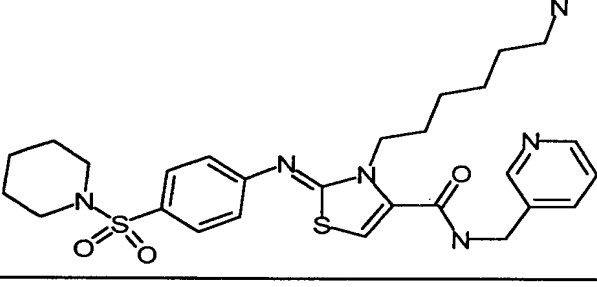
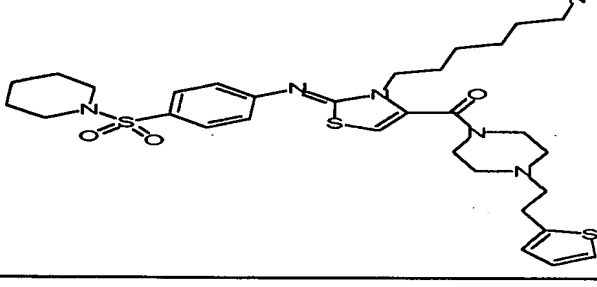
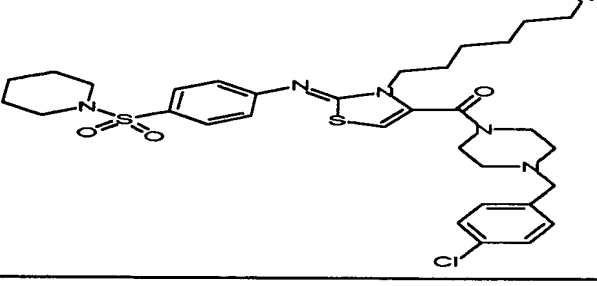
Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	82,01%*	3,7	543,2	C
	86,75%*	3,9	557,2	C
	81%	5,1	496,3	C
	83%	4,4	420,2	C
	88%	5,2	530,2	C

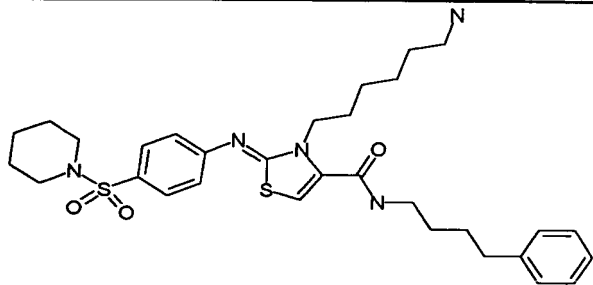
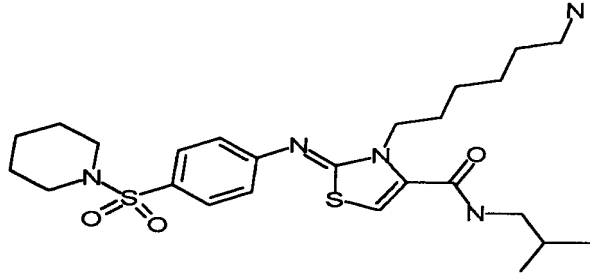
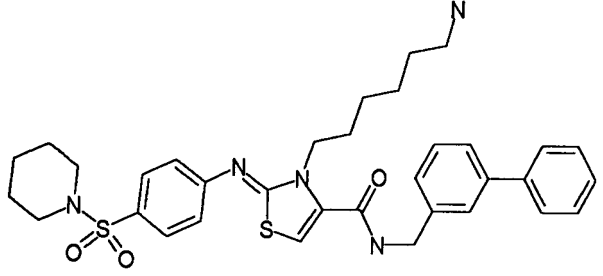
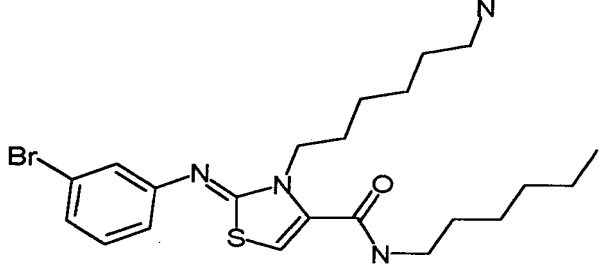
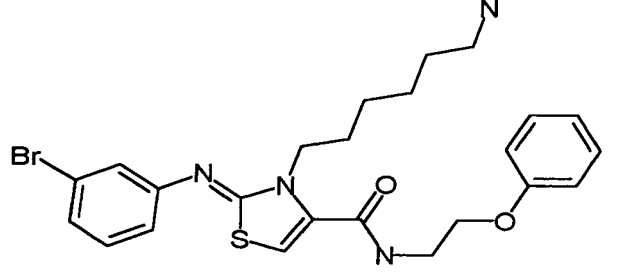
Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	77%	4,6	495,3	C
	81%	4,4	531,3	C
	85,74%*	5,2	584,3	C
	85,42%*	4,5	527,3	C
	82%	4,7	541,3	C

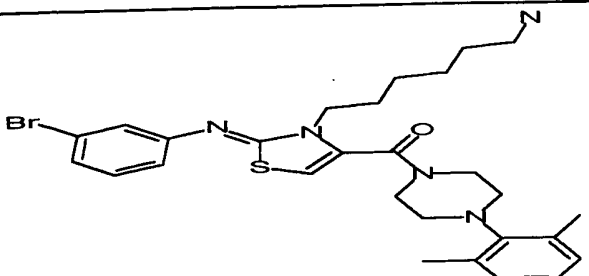
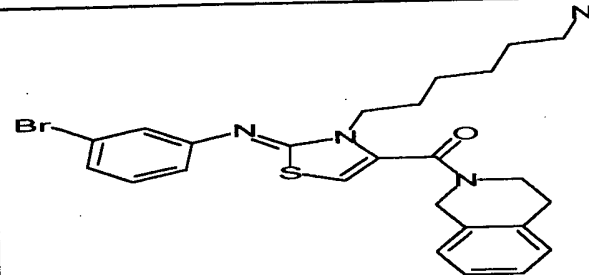
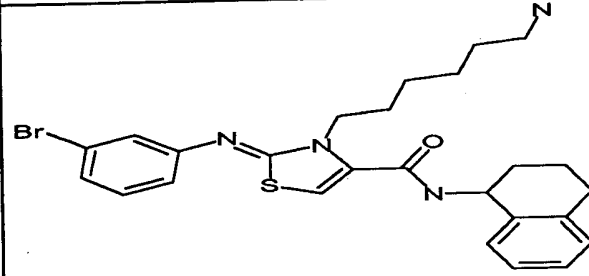
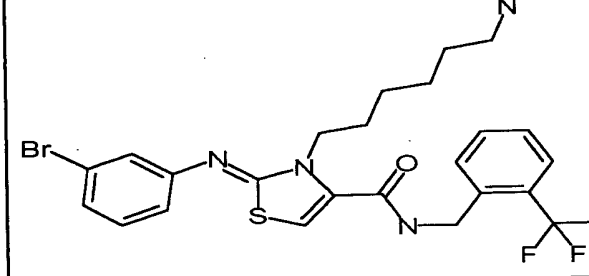
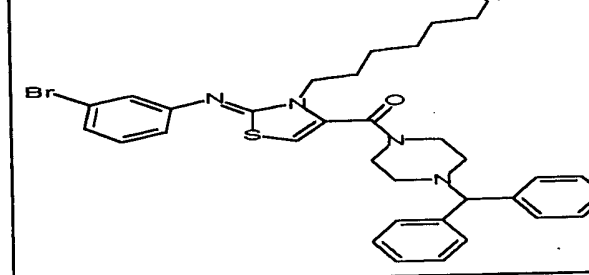
Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	87%	4,7	569,2	C
	82,99%*	5,0	646,3	C
	83%	4,4	533,2	C
	85%	3,5	502,2	C
	81,88%*	3,8	590,3	C

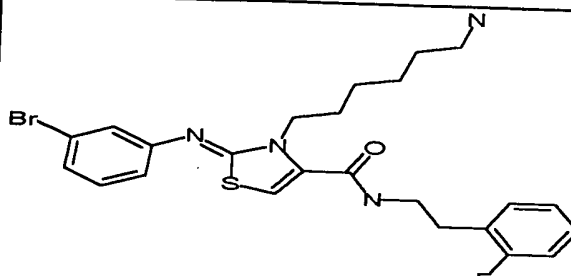
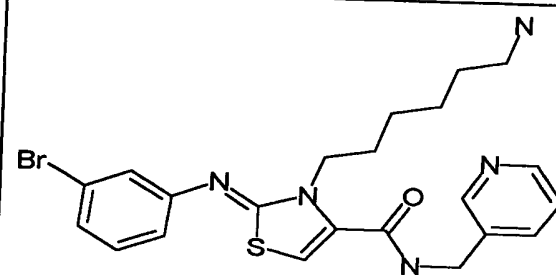
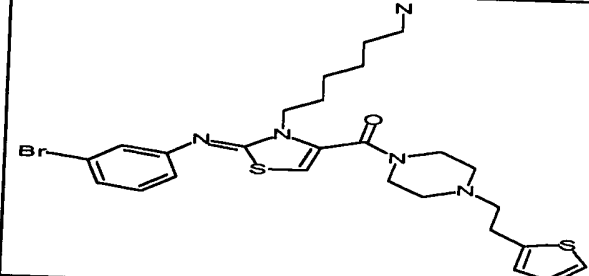
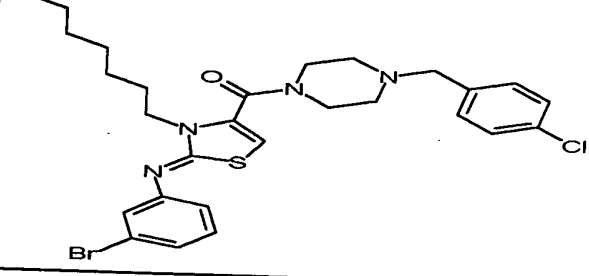
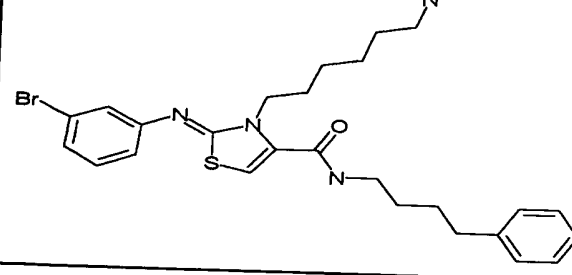
Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	84,53%*	4,0	604,3	C
	82%	4,7	543,3	C
	84%	4,1	467,3	C
	77%	4,9	577,3	C
	78%	5,2	550,3	C

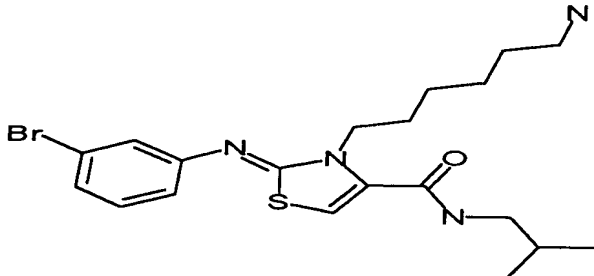
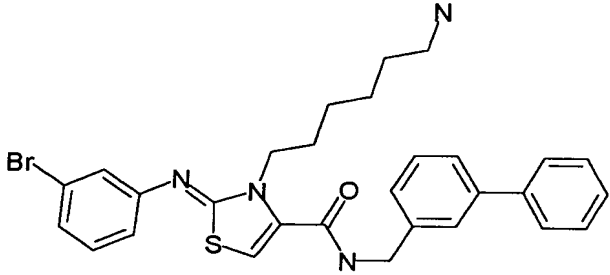
Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	81%	4,9	586,2	C
	86,48%*	5,6	639,3	C
	86,21%*	4,9	582,3	C
	82%	5,2	596,3	C
	90%	5,1	624,2	C

Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	86,11%*	5,2	701,4	C
	85%	4,9	588,2	C
	82%	3,7	557,2	C
	81,08%*	3,9	645,3	C
	85,28%*	4,1	659,3	C

Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	82%	5,3	598,3	C
	84%	4,6	522,3	C
	85%	5,4	632,3	C
	83%	4,9	481,2	C
	84%	4,7	517,2	C

Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	89,63%*	5,5	570,2	C
	87,83%*	4,8	513,1	C
	85%	5,0	527,2	C
	91%	5,0	555,1	C
	88,1%*	5,2	632,2	C

Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	87%	4,7	519,1	C
	87%	3,5	488,1	C
	82,55%*	3,8	576,2	C
	86,11%*	4,1	590,1	C
	85%	5,1	529,2	C

Structures	Pureté	tr (min.)	MH+	Méthode
	85%	4,3	453,1	C
	75%	5,3	563,1	C

## **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES PRODUITS DE L'INVENTION**

Les composés de la présente invention peuvent et ont été testés en ce qui concerne leur affinité pour différents sous-types de récepteurs de la somatostatine selon les procédures  
5 décrites ci-après.

### *Etude de l'affinité pour les sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine :*

L'affinité d'un composé de l'invention pour les sous-types de récepteurs de la somatostatine 1 à 5 (sst<sub>1</sub>, sst<sub>2</sub>, sst<sub>3</sub>, sst<sub>4</sub> et sst<sub>5</sub>, respectivement) est déterminée par la  
10 mesure de l'inhibition de la liaison de [<sup>125</sup>I-Tyr<sup>11</sup>]SRIF-14 à des cellules transfectées CHO-K1.

Le gène du récepteur sst<sub>1</sub> de la somatostatine humaine a été cloné sous forme d'un fragment génomique. Un segment *Pst*I-*Xmn*I de 1,5 Kb contenant 100 pb de la région 5' non transcrite, 1,17 Kb de la région codante en totalité, et 230 bp de la région 3' non transcrite est modifié par l'addition du linker Bg1II. Le fragment d'ADN résultant est  
15 souscloné dans le site *Bam*HI d'un pCMV-81 pour donner le plasmide d'expression chez les mammifères (fourni par Dr. Graeme Bell, Univ. Chicago). Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur sst<sub>1</sub> est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) grâce à la méthode de co-précipitation calcium phosphate. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de  
20 cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Le gène du récepteur sst<sub>2</sub> de la somatostatine humaine, isolé sous forme d'un fragment génomique d'ADN de 1.7 Kb *Bam*HI-*Hind*III et souscloné dans un vecteur plasmidique pGEM3Z (Promega), a été fourni par le Dr. G. Bell (Univ. of Chicago). Le vecteur  
25 d'expression des cellules de mammifères est construit en insérant le fragment *Bam*HI-*Hind*III de 1,7 Kb dans des sites de restriction endonucléase compatibles du plasmide pCMV5. Une lignée de cellules clonées est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 grâce à la méthode de co-précipitation calcium phosphate. Le plasmide pRSV-neo est inclus comme marqueur de sélection.

Le récepteur sst<sub>3</sub> est isolé comme fragment génomique, et la séquence codante complète est contenue dans un fragment *Bam*HI/*Hind*III de 2,4 Kb. Le plasmide d'expression chez les mammifères, pCMV-h3, est construit par insertion du fragment *Nco*I-*Hind*III de 2,0 Kb dans le site EcoR1 du vecteur pCMV après modification des terminaisons et  
5 addition de linkers EcoR1. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur sst<sub>3</sub> est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de co-précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et  
10 multipliées en culture.

Le plasmide d'expression du récepteur sst<sub>4</sub> humain, pCMV-HX, a été fourni par le Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago). Ce vecteur contient le fragment génomique codant pour le récepteur sst<sub>4</sub> humain de 1,4 Kb *Nhe*I-*Nhe*I, 456 pb de la région 5' non transcrite, et 200 pb de la région 3' non transcrite, cloné dans les sites *Xba*I/*Eco*R1 de  
15 PCMV-HX. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur sst<sub>4</sub> est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de co-précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et  
20 multipliées en culture.

Le gène correspondant au récepteur sst<sub>5</sub> humain, obtenu par la méthode PCR en utilisant un clone génomique  $\lambda$  comme sonde, a été fourni par le Dr. Graeme Bell (Univ. Chicago). Le fragment PCR résultant de 1,2 Kb contient 21 paires de bases de la région 5' non transcrites, la région codante en totalité, et 55 pb de la région 3' non transcrite. Le  
25 clone est inséré dans un site EcoR1 du plasmide pBSSK(+). L'insert est récupéré sous la forme d'un fragment *Hind*III-*Xba*I de 1,2 Kb pour sousclonage dans un vecteur d'expression chez les mammifères, pCVM5. Une lignée de cellules clonées exprimant de façon stable le récepteur sst<sub>5</sub> est obtenue par transfection dans des cellules CHO-K1 (ATCC) par la méthode de co-précipitation au phosphate de calcium. Le plasmide pRSV-  
30 neo (ATCC) est inclus comme marqueur de sélection. Des lignées de cellules clonées ont été sélectionnées dans un milieu RPMI 1640 contenant 0,5 mg/ml de G418 (Gibco), clonées en cercle, et multipliées en culture.

Les cellules CHO-K1 exprimant de façon stable l'un des récepteurs sst humain sont cultivées dans un milieu RPMI 1640 contenant 10% de sérum foetal de veau et 0,4 mg/ml  
35 de généticine. Les cellules sont collectées avec de l'EDTA 0,5 mM et centrifugées à 500 g pendant environ 5 min à environ 4 °C. Le centrifugat est re-suspendu dans un milieu

tampon 50 mM Tris à pH 7,4 et centrifugé deux fois à 500 g pendant environ 5 min à environ 4 °C. Les cellules sont lysées par sonication et centrifugées à 39000 g pendant environ 10 min à 4 °C. Le centrifugat est re-suspendu dans le même milieu tampon et centrifugé at 50000 g pendant 10 min à environ 4 °C et les membranes dans le centrifugat obtenu sont stockées à - 80 °C.

Des tests d'inhibition compétitive de liaison avec [ $^{125}$ I-Tyr $^{11}$ ]SRIF-14 sont effectués en double à l'aide de plaques en polypropylène de 96 puits. Les membranes cellulaires (10 µg protéine/puits) sont incubées avec [ $^{125}$ I-Tyr $^{11}$ ]SRIF-14 (0,05 nM) pendant environ 60 min à environ 37 °C dans un milieu tampon 50 mM HEPES (pH 7,4) comprenant 0,2% BSA, 5 mM de MgCl $_2$ , 200 KIU/ml de Trasylol, 0,02 mg/ml de bacitracine et 0,02 mg/ml de fluorure de phénylméthylsulphonyle.

La [ $^{125}$ I-Tyr $^{11}$ ]SRIF-14 liée est séparée de la [ $^{125}$ I-Tyr $^{11}$ ]SRIF-14 libre par filtration immédiate à travers des plaques filtres en fibre de verre GF/C (Unifilter, Packard) préimprégné avec 0,1 % de polyéthylènimine (P.E.I.), en utilisant un Filtermate 196 (Packard). Les filtres sont lavés avec du tampon 50 mM HEPES à environ 0-4 °C pendant environ 4 secondes et leur radioactivité est déterminée à l'aide d'un compteur (Packard Top Count).

La liaison spécifique est obtenue en soustrayant la liaison non spécifique (déterminée en présence de 0,1 µM SRIF-14) de la liaison totale. Les données relatives à la liaison sont analysées par analyse en régression non-linéaire assistée par ordinateur (MDL) et les valeurs des constantes d'inhibition ( $K_i$ ) values sont déterminées.

La détermination du caractère agoniste ou antagoniste d'un composé de la présente invention est effectuée à l'aide du test décrit ci-après.

*Test fonctionnel : Inhibition de la production d'AMPc intracellulaire :*

Des cellules CHO-K1 exprimant les sous-types de récepteurs de la somatostatine humaine (SRIF-14) sont cultivées dans des plaques à 24 puits dans un milieu RPMI 1640 avec 10% de sérum foetal de veau et 0,4 mg/ml de généticine. Le milieu est changé le jour  
5 précédant l'expérience.

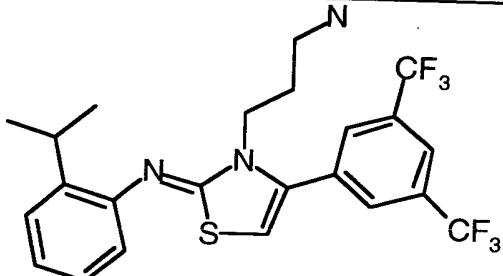
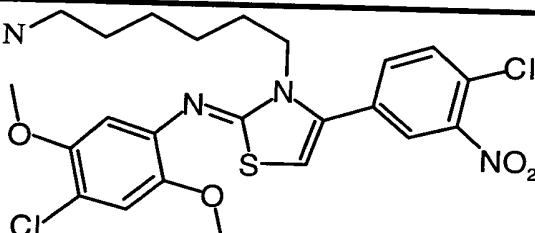
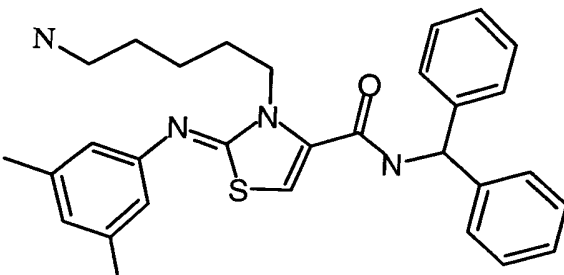
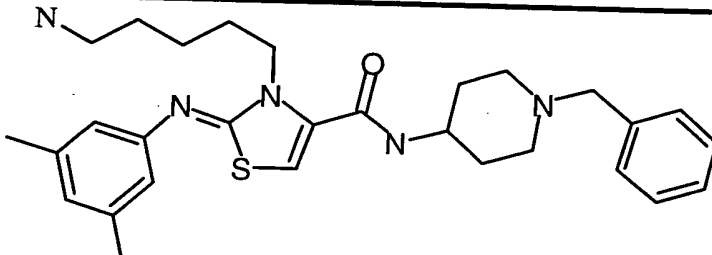
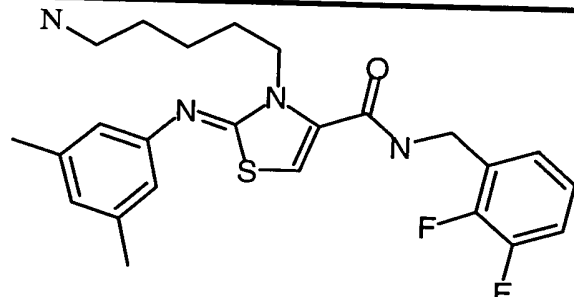
Les cellules à raison de  $10^5$  cellules/puits sont lavées 2 fois avec 0,5 ml de nouveau milieu RPMI comprenant 0,2 % BSA complété par 0,5 mM de 3-isobutyl-1-méthylxanthine (IBMX) et incubées pendant environ 5 min à environ 37 °C.

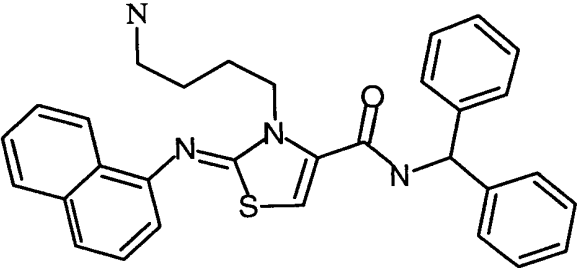
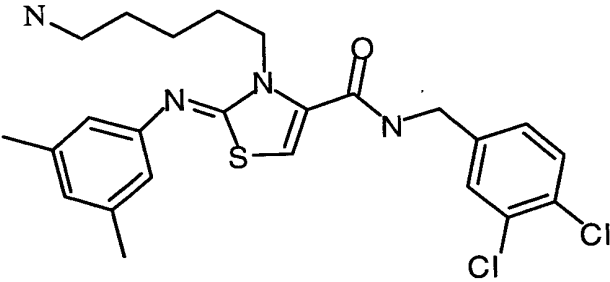
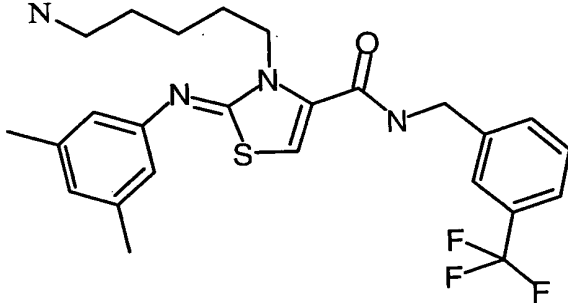
- La production d'AMP cyclique est stimulée par l'addition de 1 mM de  
10 forskoline (FSK) pendant 15-30 minutes à environ 37 °C.
- L'effet inhibiteur de la somatostatine d'un composé agoniste est mesuré par l'addition simultanée de FSK (1µM) , SRIF-14 ( $10^{-12}$  M to  $10^{-6}$  M) et du composé à tester ( $10^{-10}$  M à  $10^{-5}$  M).
- L'effet antagoniste d'un composé est mesuré par l'addition simultanée  
15 de FSK (1µM), SRIF-14 (1 to 10 nM) et du composé à tester ( $10^{-10}$  M to  $10^{-5}$  M).

Le milieu réactionnel est éliminé et 200 µl de HCl 0,1 N sont ajoutés. La quantité d'AMPc est mesurée par un test radioimmunologique (Kit FlashPlate SMP001A, New England Nuclear).

*Résultats :*

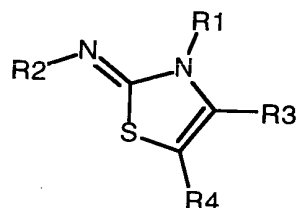
- 20 Les tests effectués selon les protocoles décrits ci-dessus ont permis de montrer que les produits de formule générale (I) définie dans la présente demande ont une bonne affinité pour au moins l'un des sous-types de récepteurs de la somatostatine, la constante d'inhibition  $K_i$  étant inférieure au micromolaire pour certains des composés exemplifiés, et en particulier pour les produits repris dans le tableau ci-après.

Formule du composé	K <sub>i</sub> (nM)
	< 200
	< 200
	< 200
	< 200
	< 200

Formule du composé	$K_i$ (nM)
	< 200
	< 200
	< 200

## Revendications

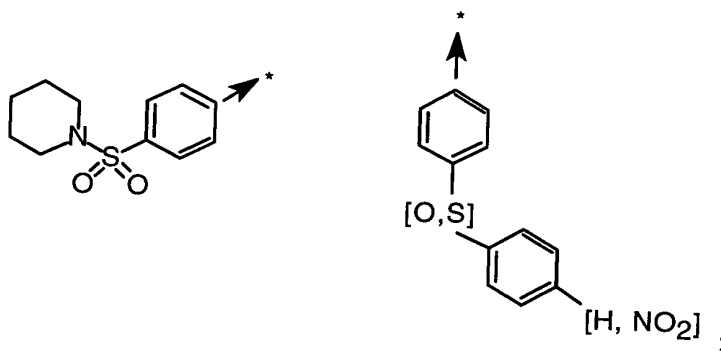
### 1. Produit de formule générale (I)



(I)

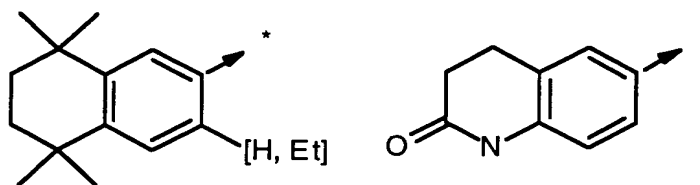
sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle :

- 5 R1 représente un radical amino(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, aminoalkylarylalkyle, aminoalkylcycloalkylalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylalkyle, cyclohexénylalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le radical aryle, *bis*-arylalkyle, alkoxyalkyle, furannylalkyle ou tétrahydrofurannylalkyle ;
- 10 R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, ou bien R2 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



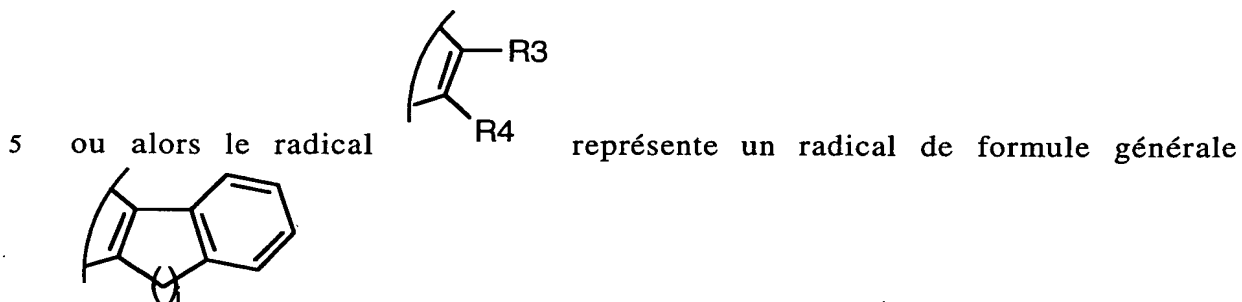
R3 représente un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle,

ou R3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



ou encore R3 représente un radical -CO-R5 ;

R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;

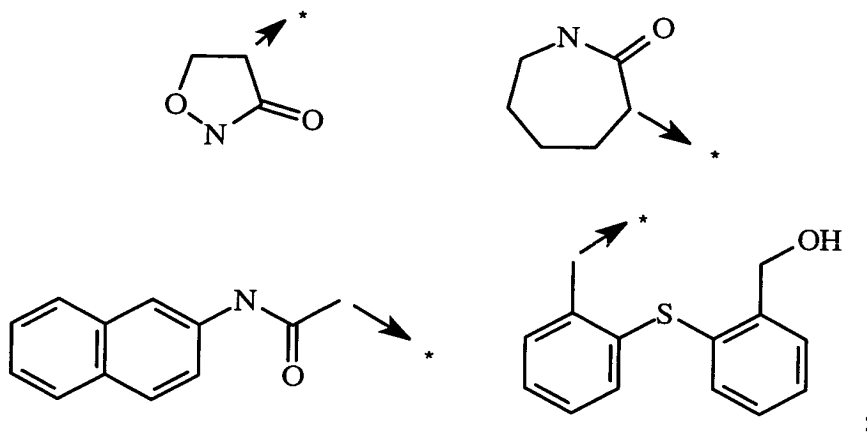


dans laquelle i représente un entier de 1 à 3 ;

R5 représente le radical N(R6)(R7) ;

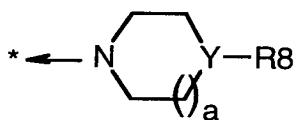
10 R6 représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)alkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle, aryloxyalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle, aralkoxyalkyle, arylhydroxyalkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, alkényle, alkynyle, cyclohexényle, cyclohexénylalkyle, alkylthiohydroxyalkyle, cyanoalkyle, N-acétamidoalkyle, bis-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, di-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, morpholinoalkyle, 15 pyrrolidinoalkyle, pipéridinoalkyle, N-alkylpyrrolidinoalkyle, oxopyrrolidinoalkyle, tétrahydrofuranylalkyle, N-benzylpyrrolidinoalkyle, N-alkylpipérazinylalkyle, N-benzylpipérazinylalkyle, N-benzylpipéridinylalkyle ou N-alkoxycarbonylpipéridinyle, ou R6 représente un radical (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi le groupe composé du radical hydroxy et d'un radical alkyle,

ou bien R6 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R7 représente H ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, mono- ou di-aminoalkyle ou aralkyle ;

ou encore le radical -N(R6)(R7) représente le radical de formule générale suivante :



5 dans laquelle :

R8 représente H, alkyle, hydroxyalkyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle, alkényle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, bis-arylalkyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, hydroxy, arylalkényle,

10 ou R8 représente -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-R9 ;

R9 représente H ou un radical alkyle, alkoxy, aryloxy, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, morpholinyle, pyrrolidinyle, alkylamino ou N,N'-(alkyl)(aryl)amino ;

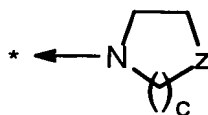
X représente CO, CO-NH ou SO<sub>2</sub> ;

15 Y représente CH ou N ;

a représente 1 ou 2 ;

b représente un entier de 0 à 6 ;

ou le radical N(R6)(R7) représente un radical de formule générale

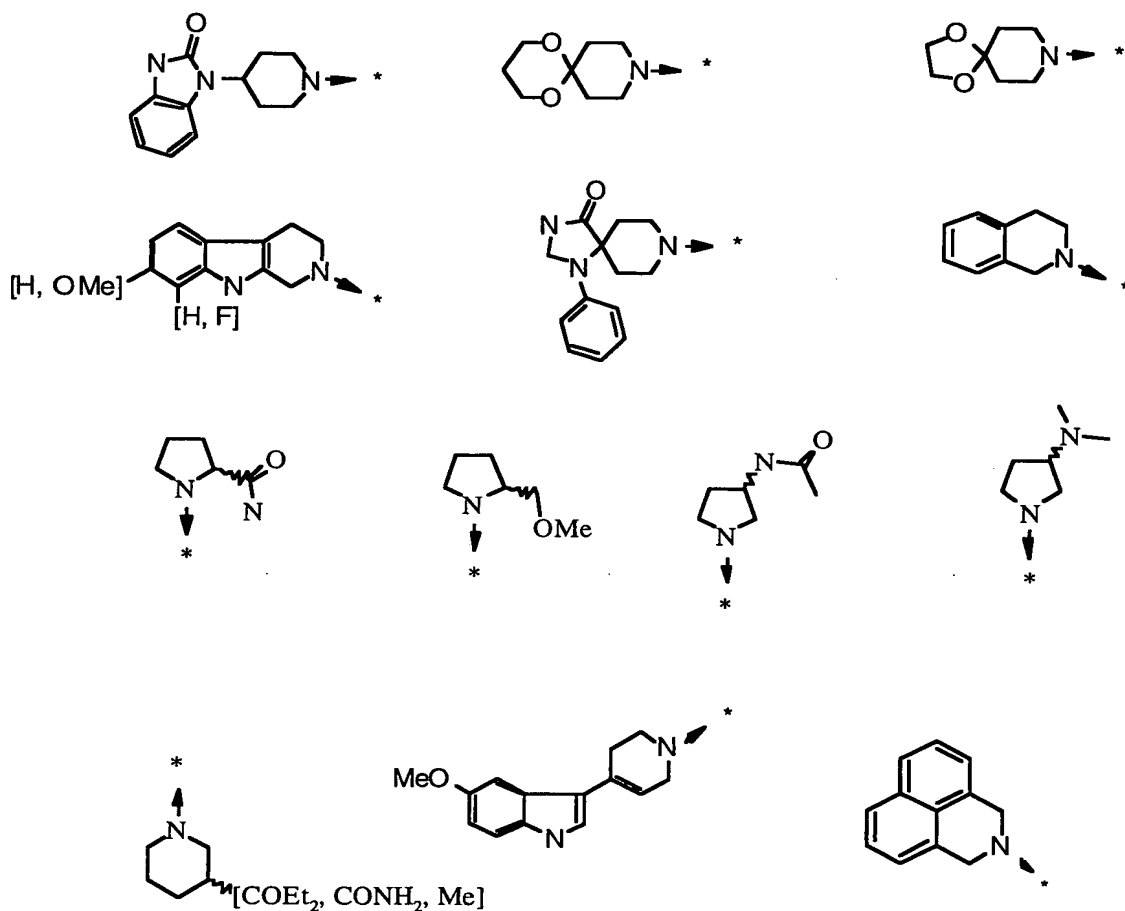


dans laquelle :

Z représente CH, O ou S ;

c représente un entier de 0 à 4 ;

5 ou encore le radical N(R6)(R7) représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



ou un sel d'un produit de formule générale (I).

2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

i) pour R1, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment

parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy ou propylène ;

5       ii) pour R2, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, alkényle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, SO<sub>2</sub>N, mono- ou di-alkylamino, aminoalkyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical  
10      méthylènedioxy, éthylènedioxy ou propylène ;

15      iii) pour R3, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) (provenant d'un radical aryle ou aralkyle) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être, selon le cas, de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les radicaux aryle ou aralkyle carbocycliques peuvent être substitués de 1 à 5 fois sur le noyau aryle par des radicaux choisis indépendamment  
20      parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, hydroxy, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, mono- ou di-alkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical alkylènedioxy comptant de 1 à 3 atomes de carbone, tandis que les radicaux aryle ou  
20      aralkyle hétérocycliques de R3 peuvent être substitués de 1 à 2 fois sur le noyau par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ;

25      iv) pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy ;

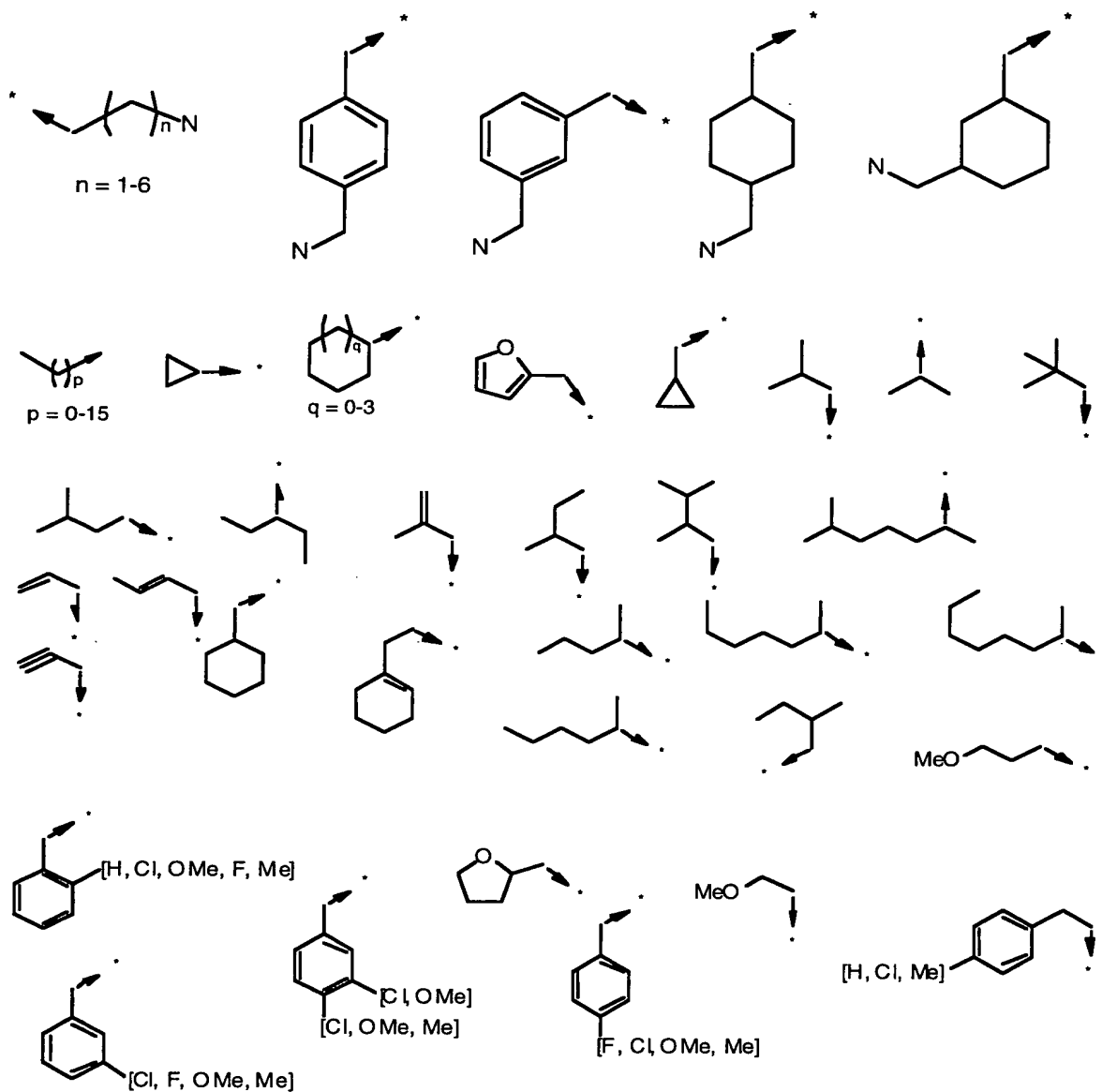
30      v) pour R6, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, haloalkoxy, aryle, aryloxy ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ;

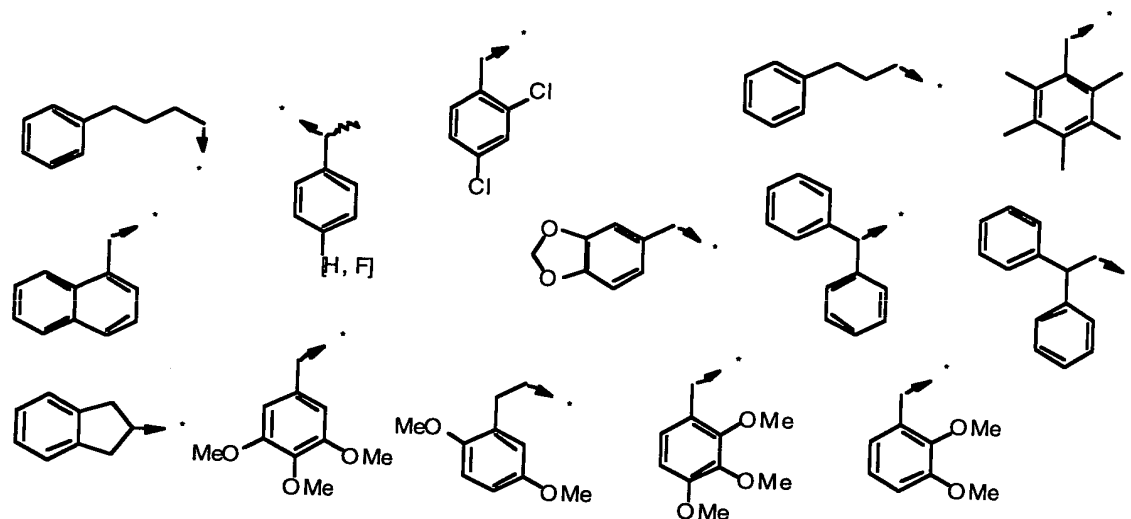
35      vi) pour R8, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro ou alkylthio ;

5

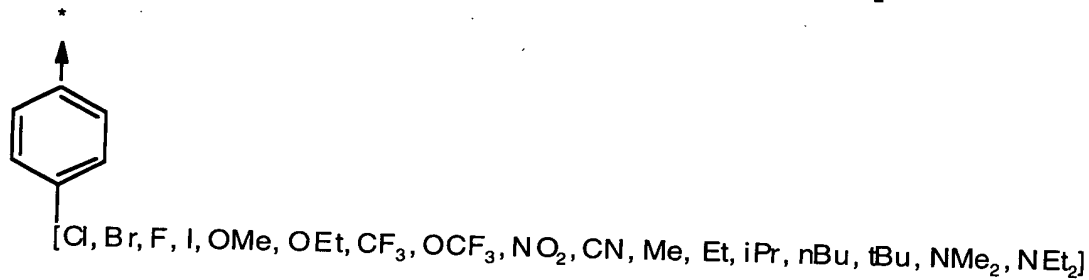
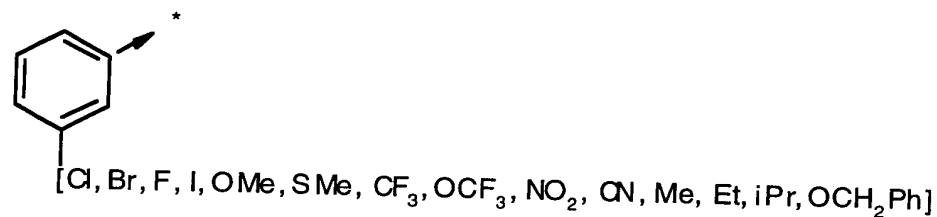
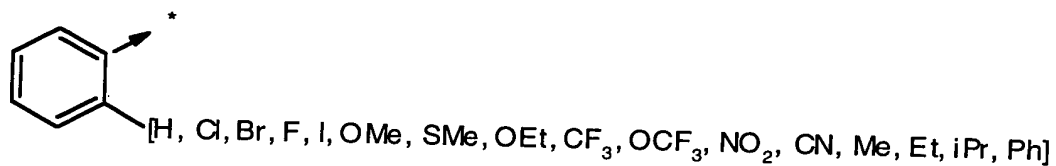
**3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :**

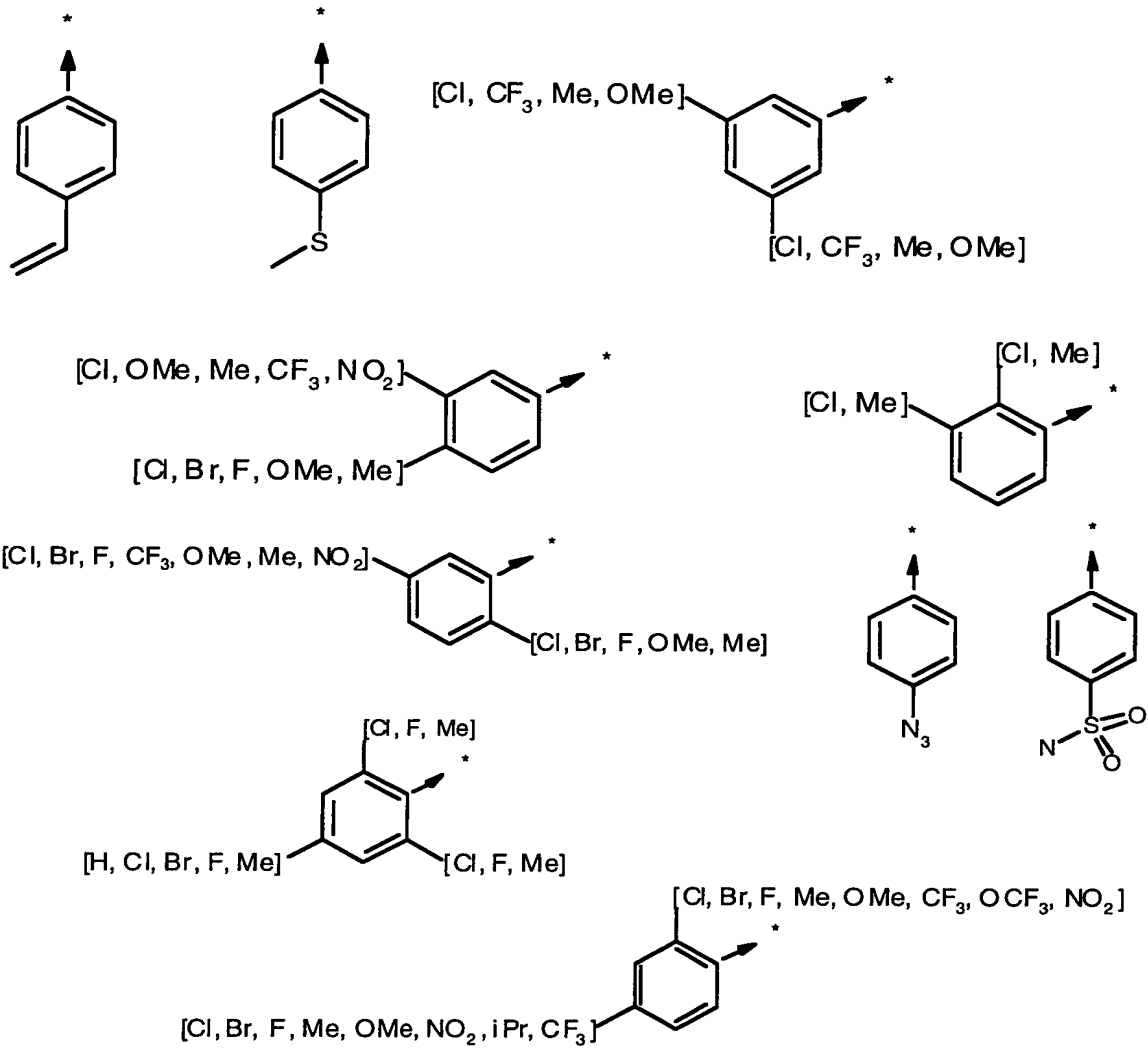
R1 représente l'un des radicaux suivants :

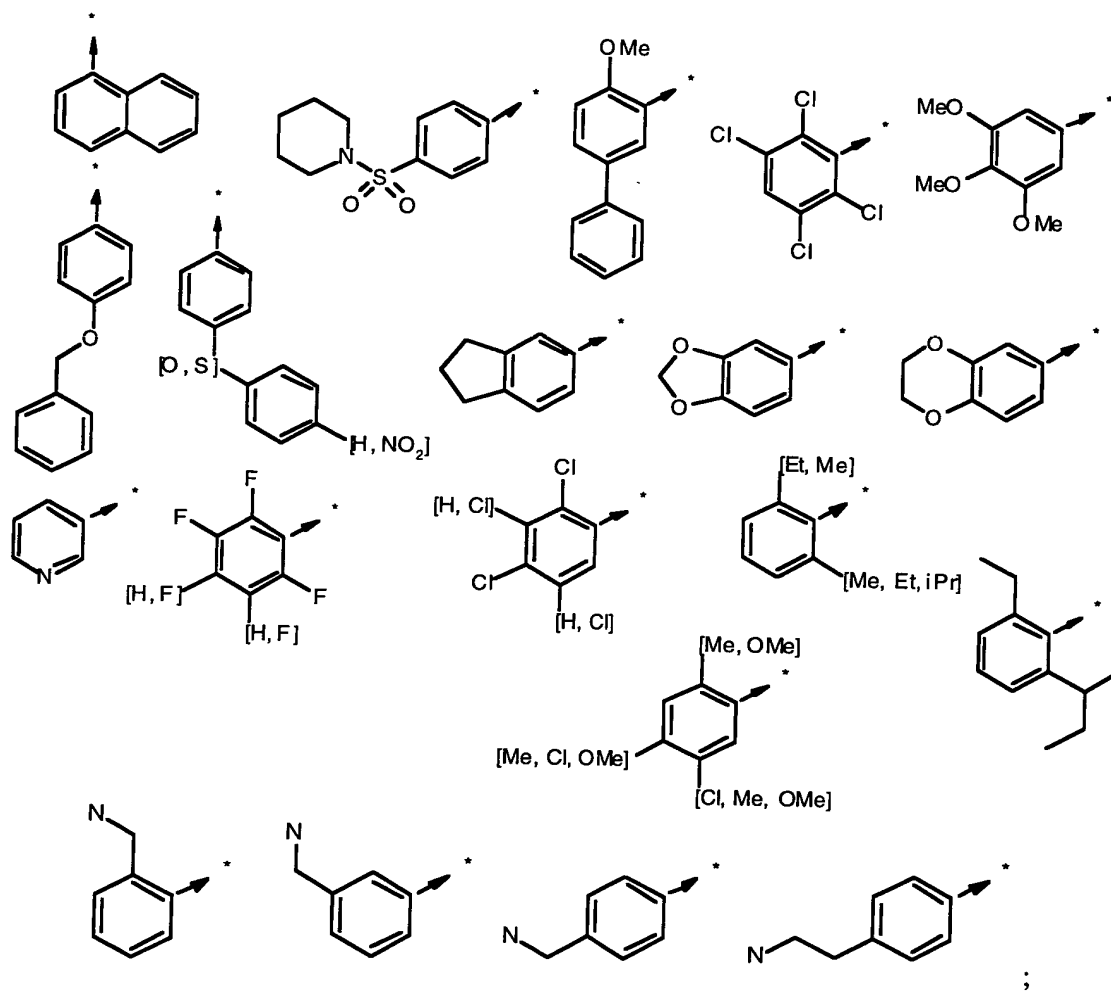




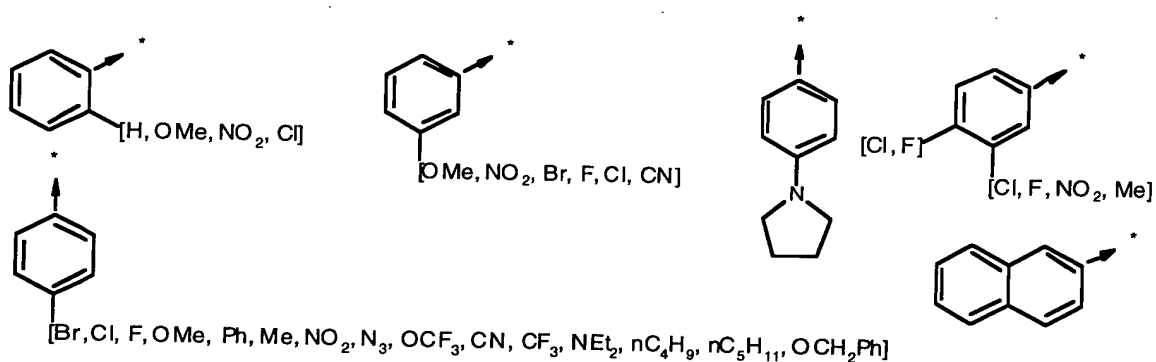
R2 représente l'un des radicaux suivants :

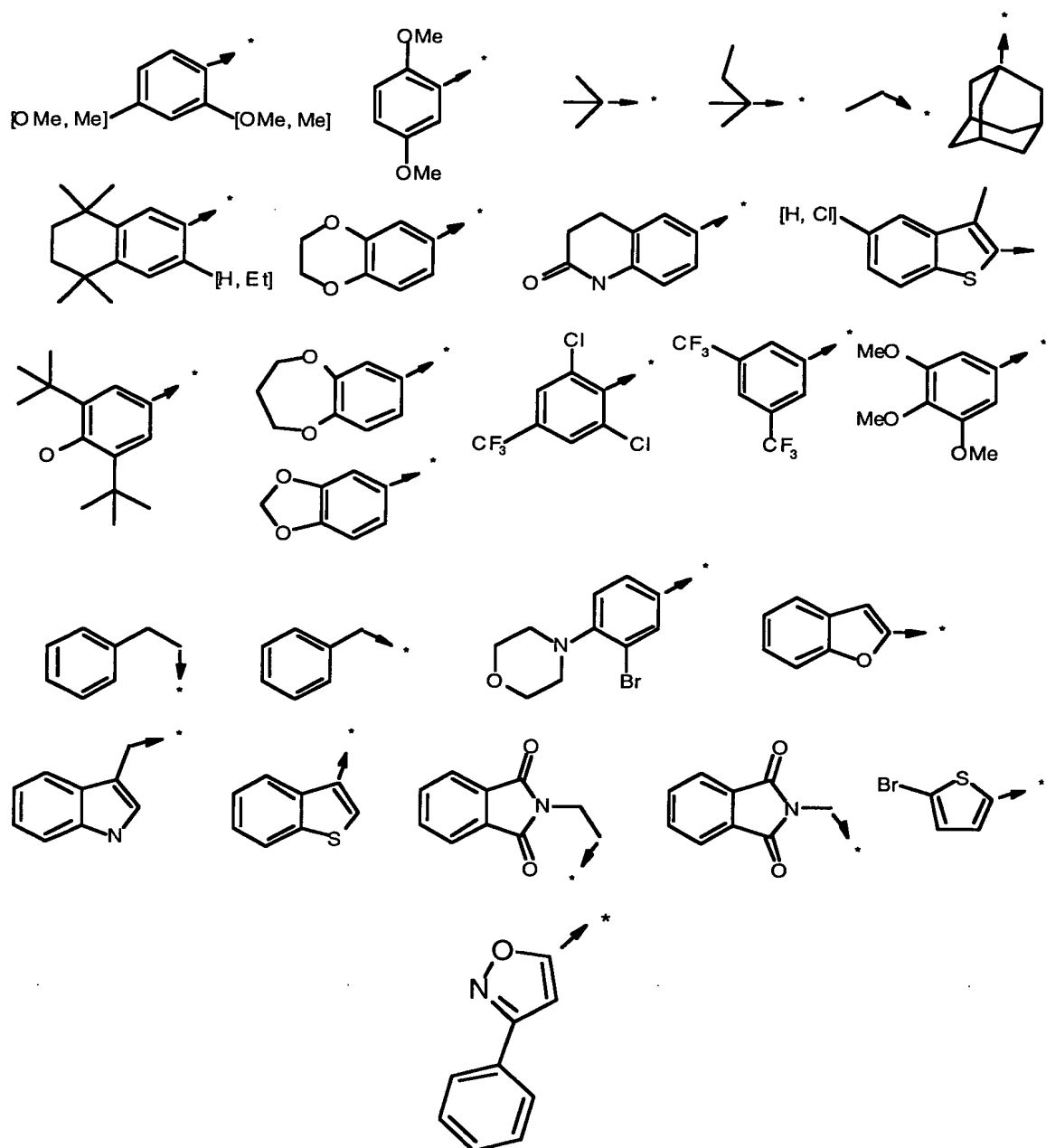






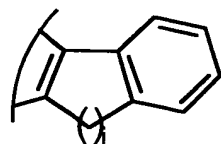
R3 représente CO-R5 ou l'un des radicaux suivants :





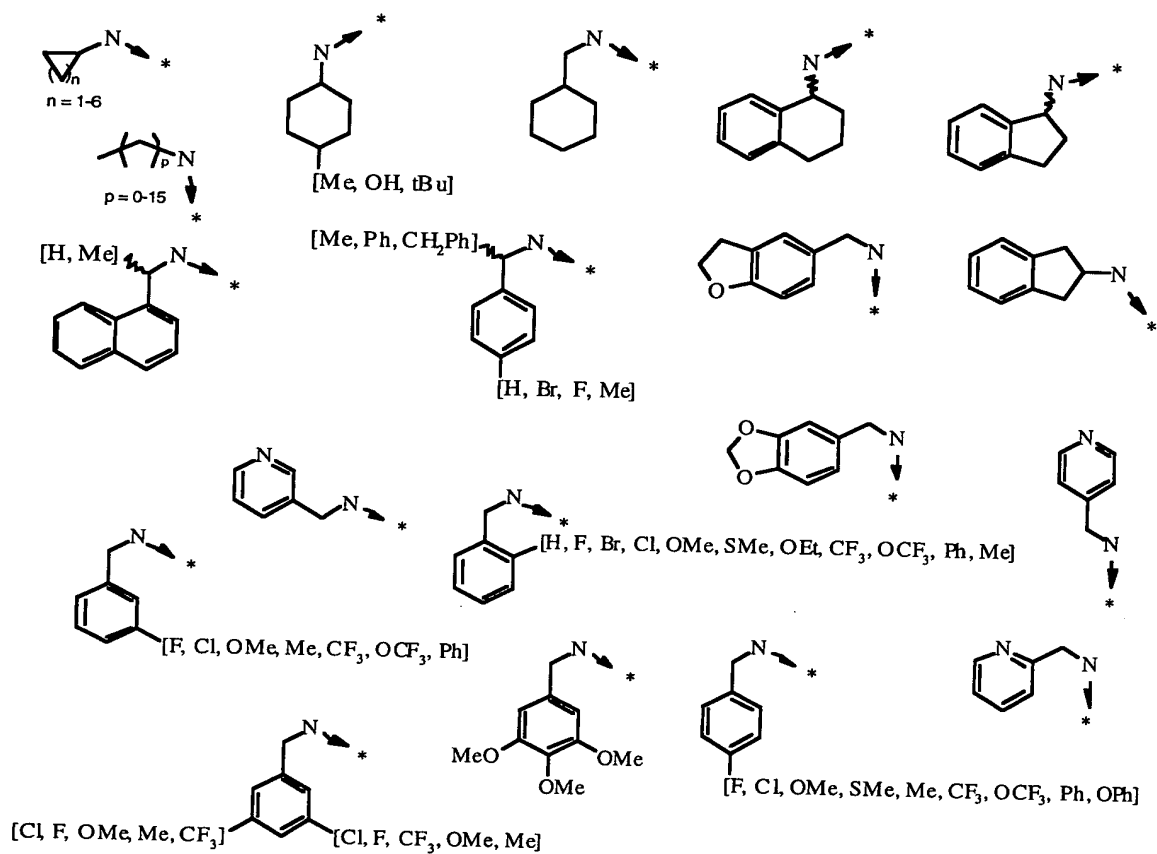
R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;

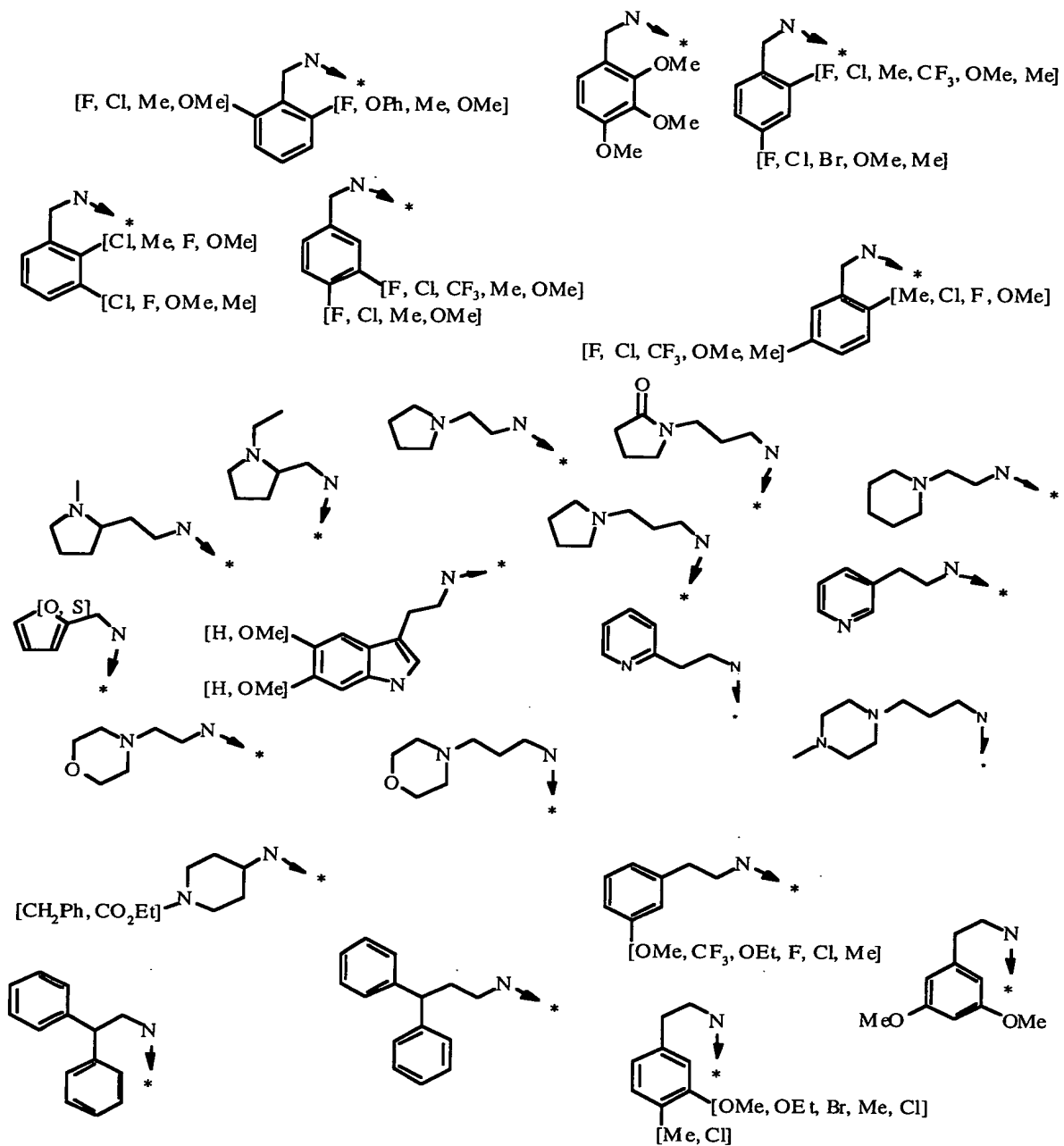
ou alors le radical  représente un radical de formule générale

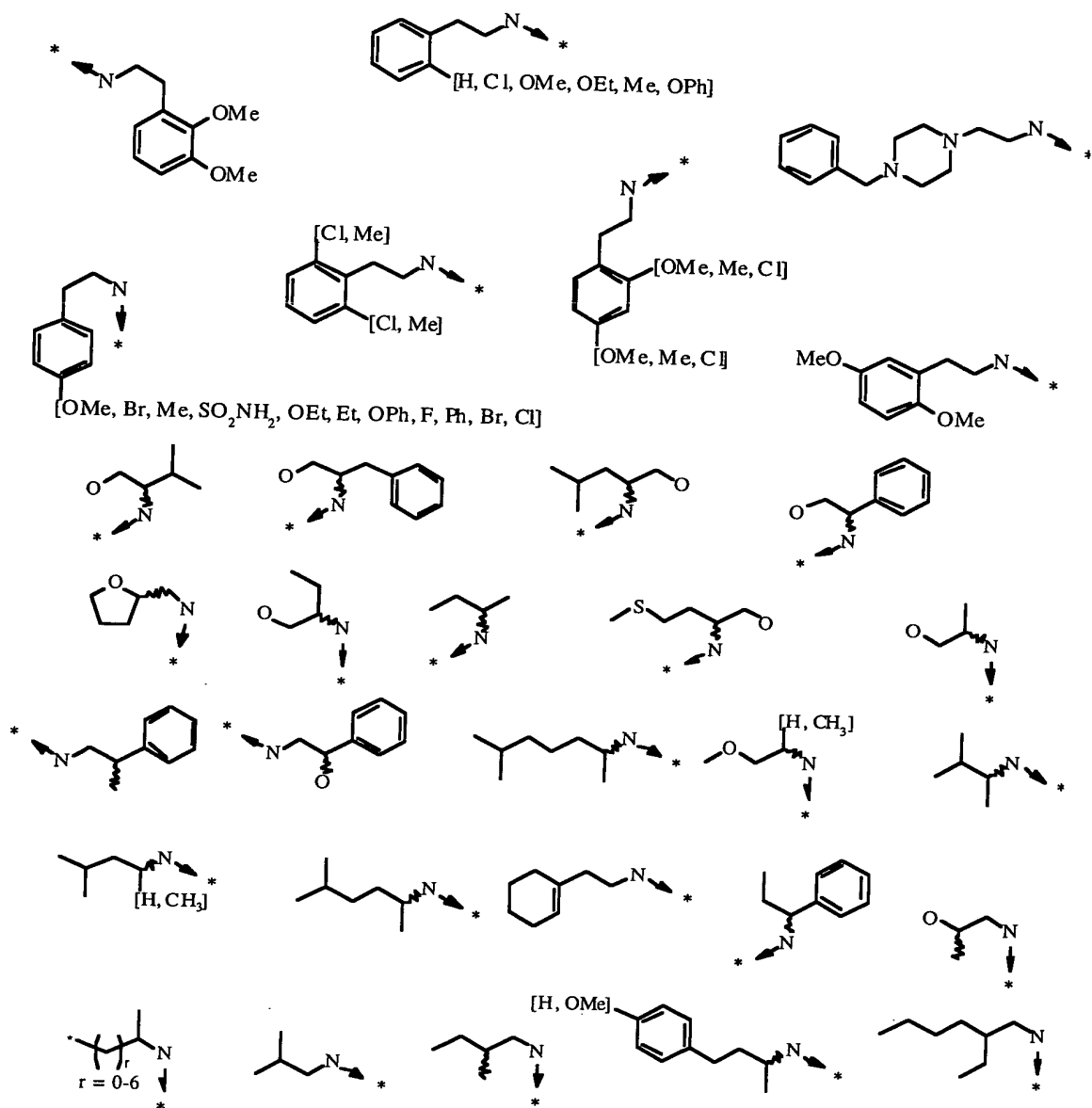


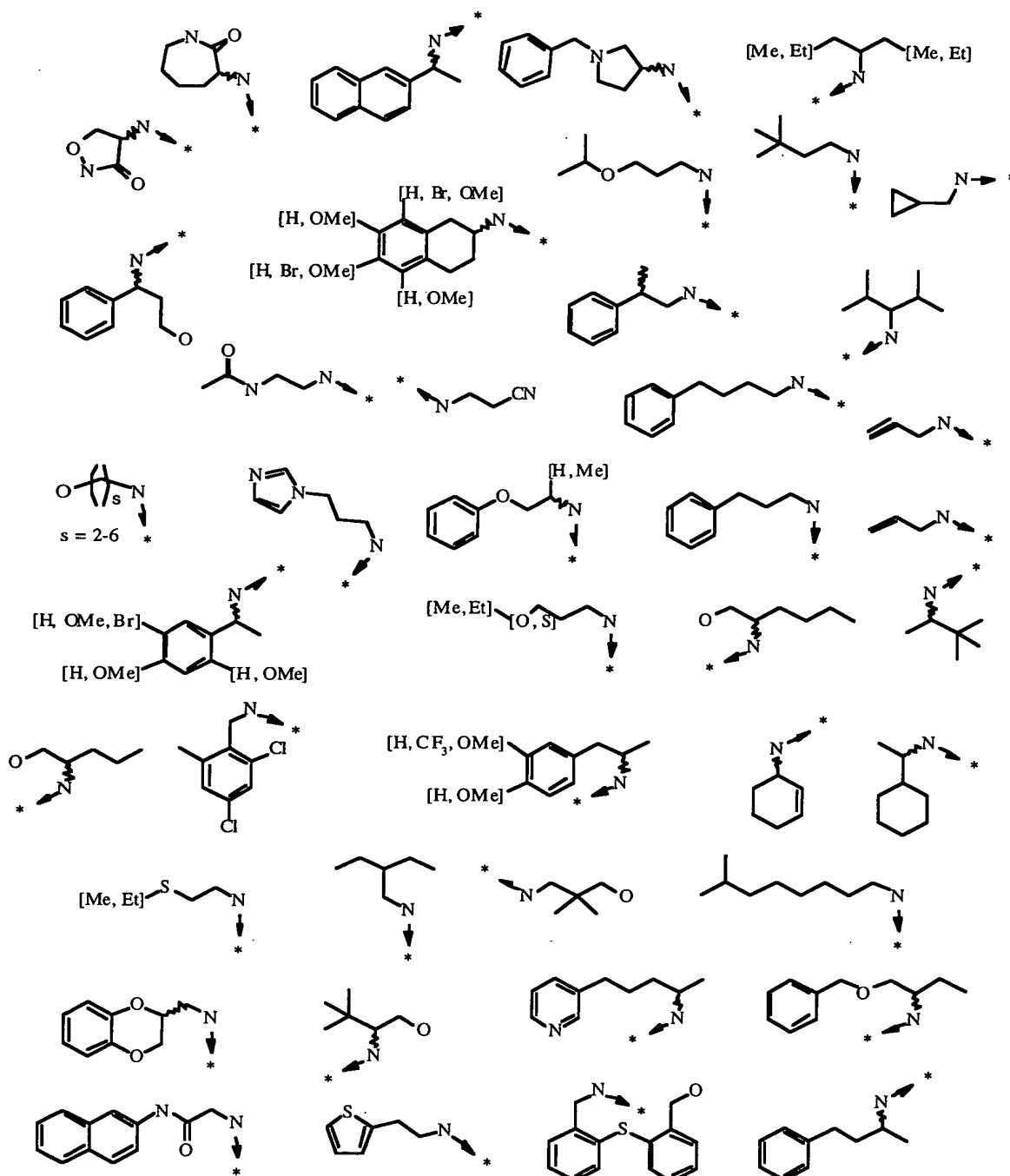
dans laquelle  $i$  représente un entier de 1 à 3 ;

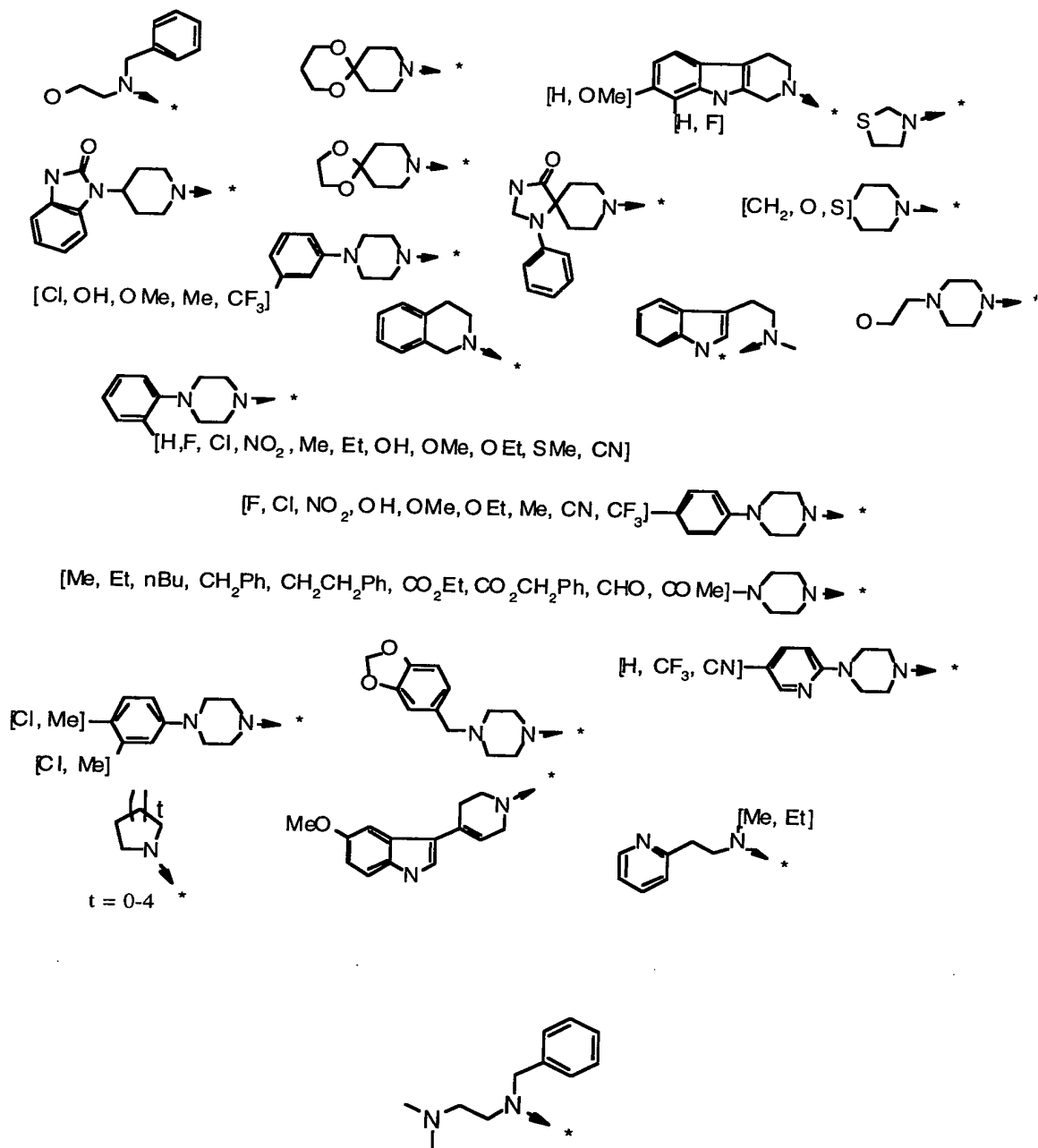
R5 représente l'un des radicaux suivants :

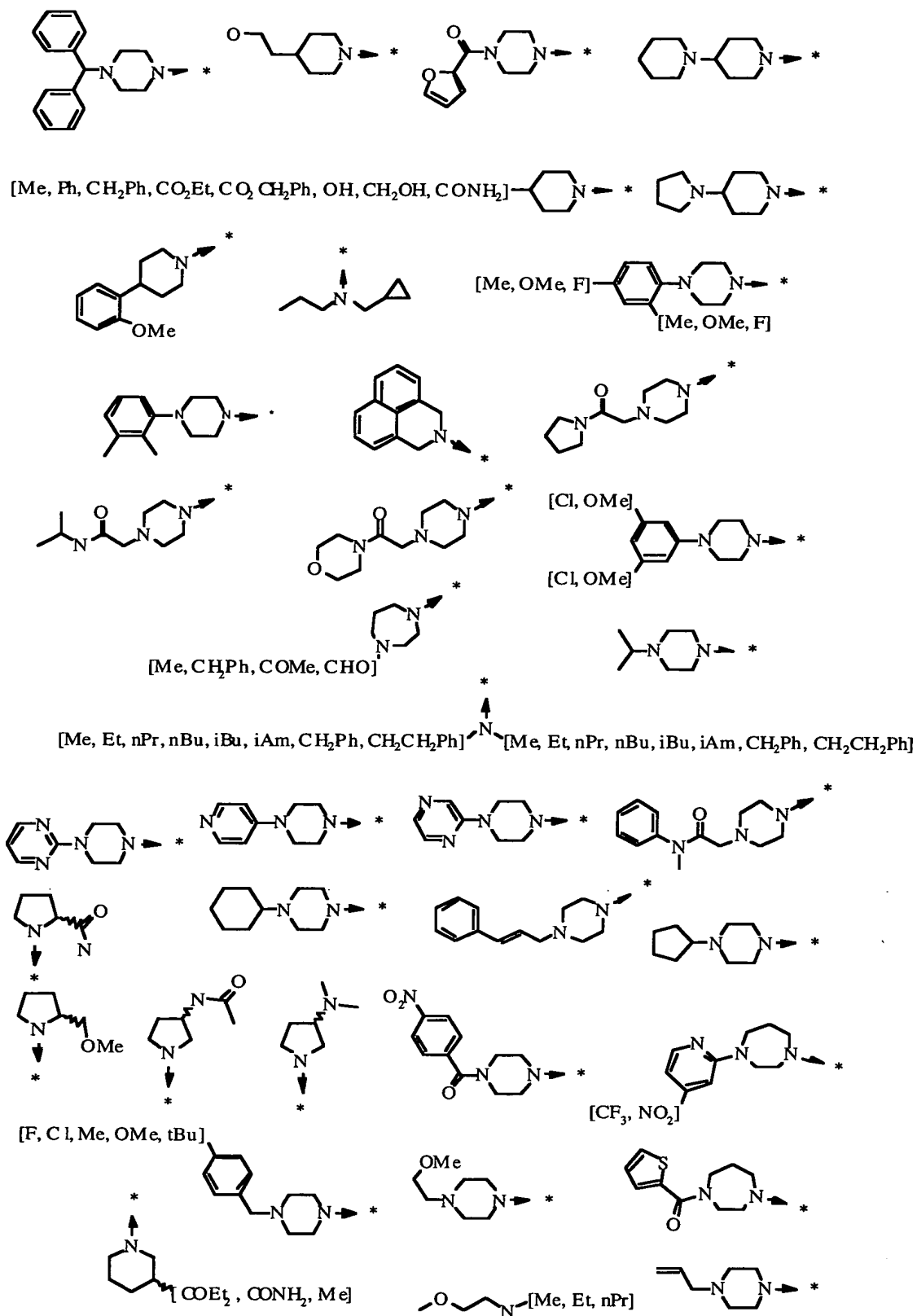


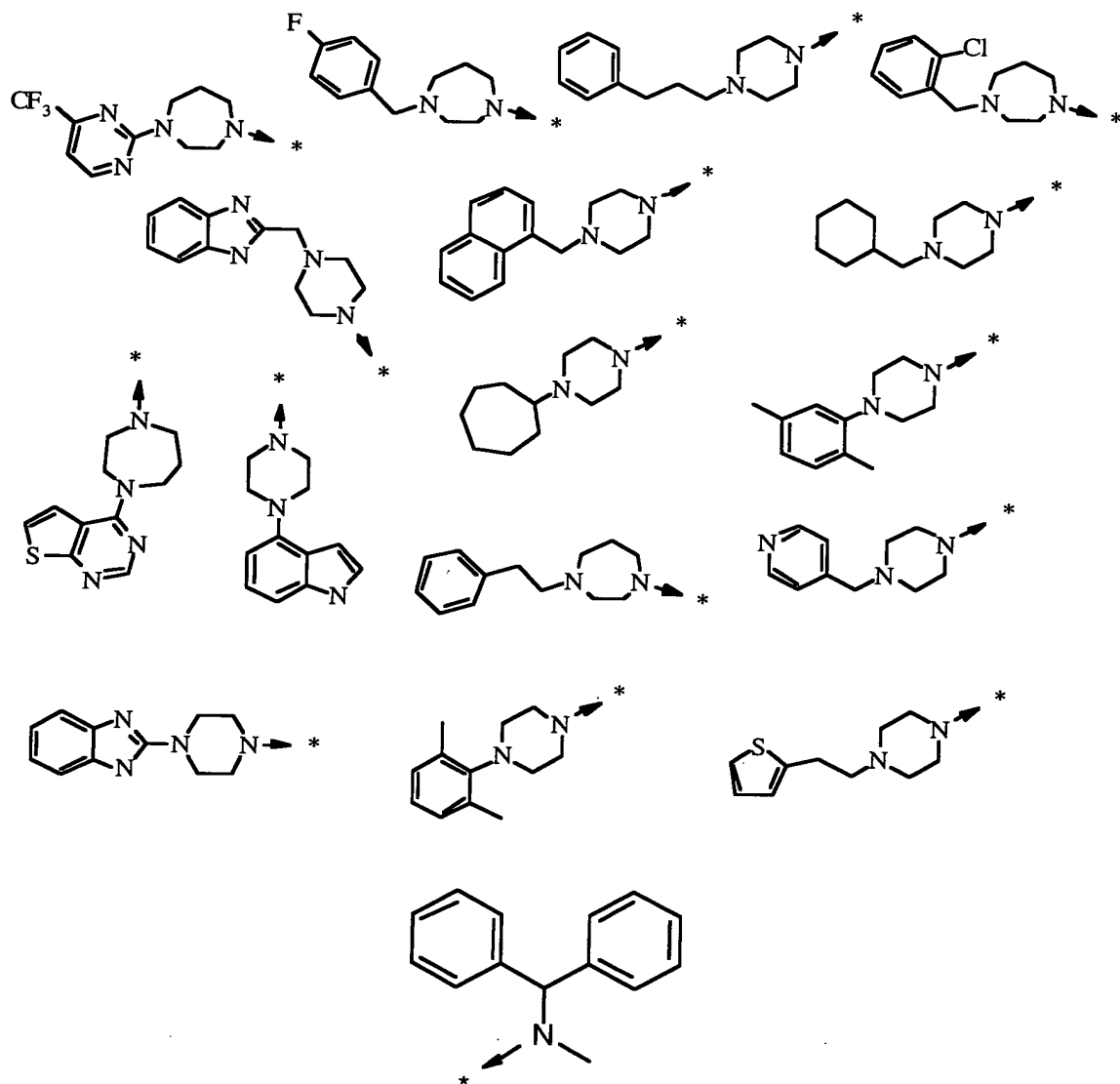






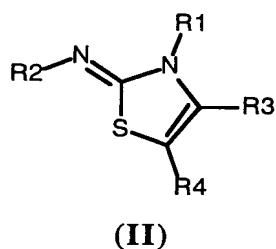






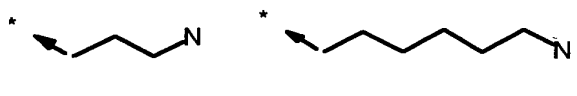
étant entendu que pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy.

4. Produit selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (II)

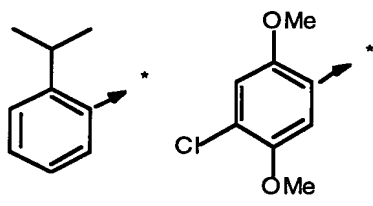


dans laquelle :

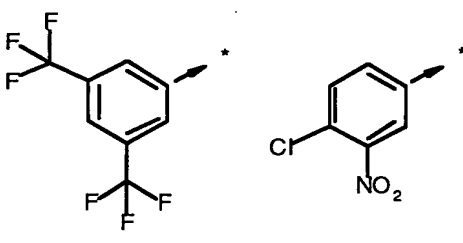
- 5 • soit R1 représente l'un des radicaux ci-après



R2 représente l'un des radicaux ci-après

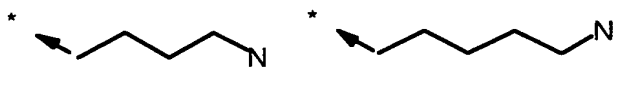


R3 représente l'un des radicaux ci-après

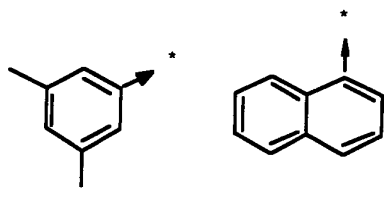


et R4 représente H ;

- soit R1 représente l'un des radicaux ci-après



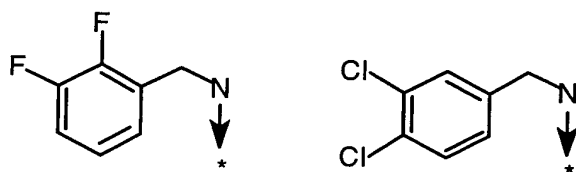
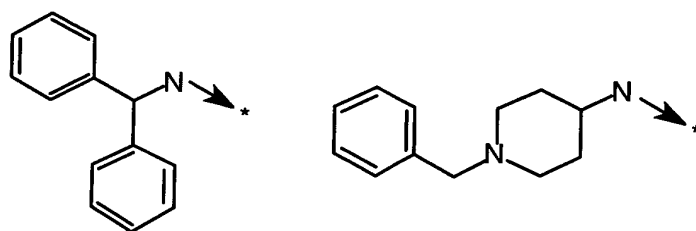
R2 représente l'un des radicaux ci-après



R3 représente COR5,

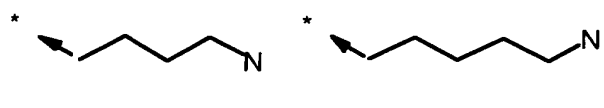
R4 représente H,

et R5 représente l'un des radicaux ci-après

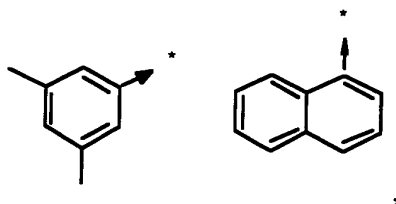


5 5. Produit selon la revendication 4, caractérisé en ce que :

R1 représente l'un des radicaux ci-après



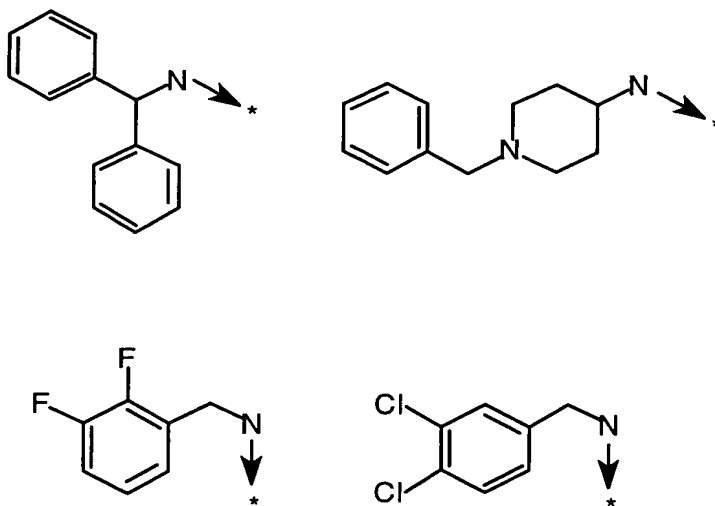
R2 représente l'un des radicaux ci-après



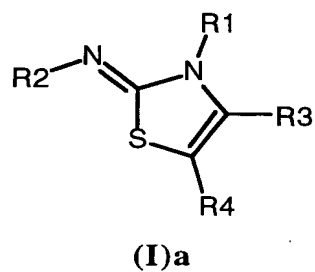
R3 représente COR5,

R4 représente H,

et R5 représente l'un des radicaux ci-après



#### 6. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I)a

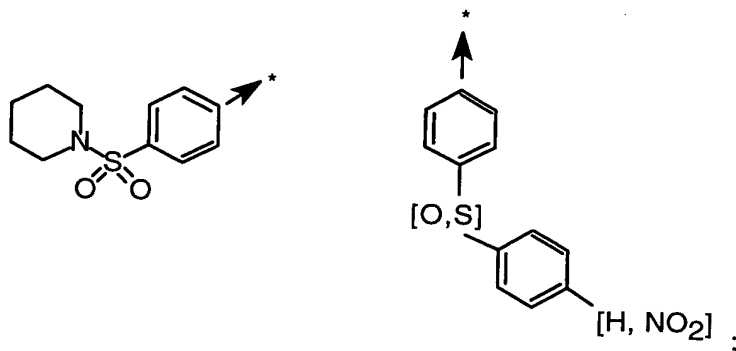


5 dans laquelle :

R1 représente un radical  $-\text{CH}_2\text{-A1-NH}_2$ , dans lequel A1 représente un radical  $-(\text{CH}_2)_n-$ , aralkylène ou cycloalkylalkylène, n représentant un entier de 1 à 6 ;

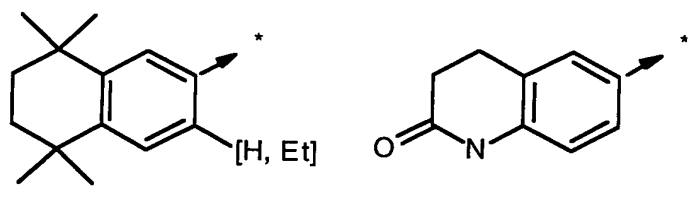
R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

ou bien R2 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

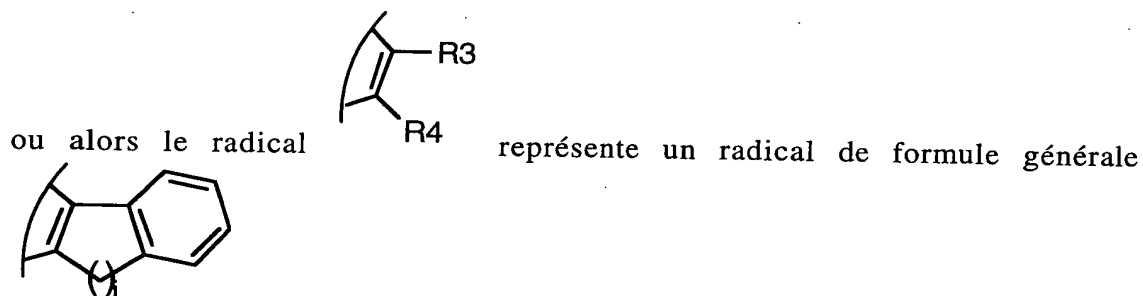


R3 représente un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle,

5 ou R3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;



10 dans laquelle i représente un entier de 1 à 3 ;

étant entendu que dans la formule générale (I)a :

i) pour R2, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio,

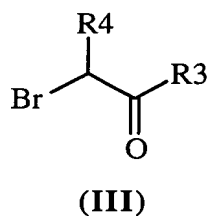
haloalkyle, alkényle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido,  $\text{SO}_2\text{N}$ , mono- ou di-alkylamino, aminoalkyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy, éthylènedioxy ou propylène ;

- 5 ii) pour R3, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) (provenant d'un radical aryle ou aralkyle) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être, selon le cas, de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les radicaux aryle ou aralkyle carbocycliques peuvent être substitués de 1 à 5 fois sur le noyau aryle par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, hydroxy, alkoxy,
- 10 haloalkyle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, mono- ou di-alkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, la cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical alkylènedioxy comptant de 1 à 3 atomes de carbone, tandis que les radicaux aryle ou aralkyle hétérocycliques de R3 peuvent être substitués de 1 à 2 fois sur le noyau par des
- 15 radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ;

iii) pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy ;

- 20 ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique  $\text{R1-NH}_2$  ;
- 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le
- 25 diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate aromatique de formule  $\text{R2-N=C=S}$  ;
- 3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec le composé de formule générale (III)

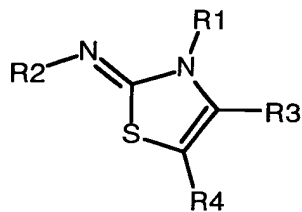


dans laquelle les radicaux R3 et R4 sont identiques à ceux qui ont été définis dans la formule générale (I)a ;

4) clivage de la résine dans des conditions acides ;

5) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 4).

5 7. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I)b



(I)b

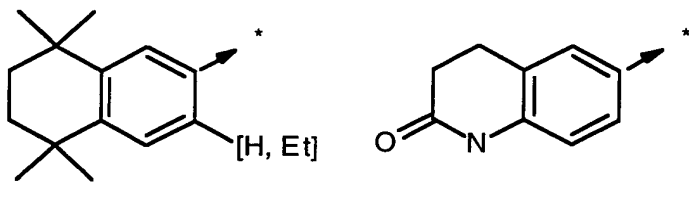
dans laquelle :

R1 représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylalkyle, cyclohexénylalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle carbocyclique et hétérocyclique éventuellement substitué sur le radical aryle, *bis*-arylalkyle, alkoxyalkyle, furanyllalkyle ou tétrahydrofuranyllalkyle ;

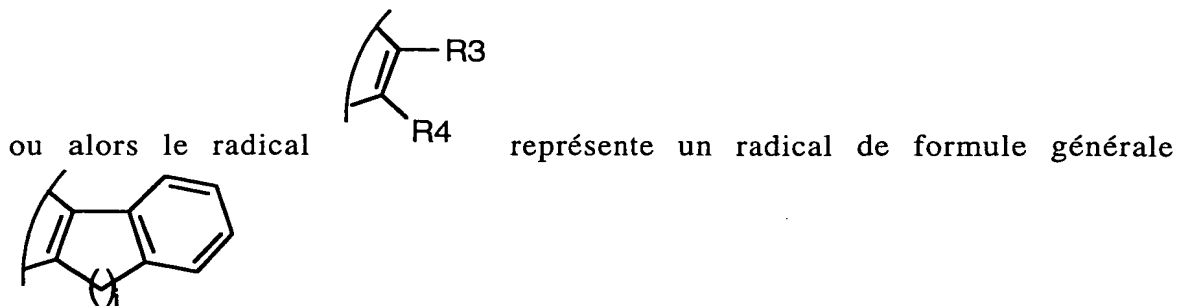
R2 représente un radical aminoalkylphényle ;

R3 représente un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle,

15 ou R3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;



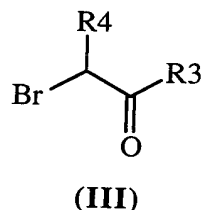
dans laquelle  $i$  représente un entier de 1 à 3 ;

étant entendu que dans la formule générale **(I)b** :

- 5 i) pour R1, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy ou propylène ;
- 10 ii) pour R3, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) (provenant d'un radical aryle ou aralkyle) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être, selon le cas, de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les radicaux aryle ou aralkyle carbocycliques peuvent être substitués de 1 à 5 fois sur le noyau aryle par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, hydroxy, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, mono- ou di-alkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, la cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical alkylènedioxy comptant de 1 à 3 atomes de carbone, tandis que les radicaux aryle ou aralkyle hétérocycliques de R3 peuvent être substitués de 1 à 2 fois sur le noyau par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ;
- 15
- 20
- iii) pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy ;
- 25 ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
  - 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un excès d'aminoalkylaniline de formule R2-NH<sub>2</sub> ;

2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate de formule  $R1-N=C=S$  ;

3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec le composé de formule générale (III)

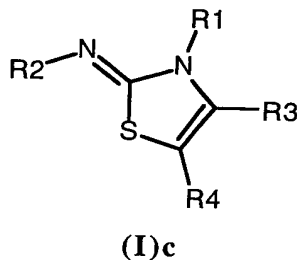


dans laquelle les radicaux R3 et R4 sont identiques à ceux qui ont été définis dans la formule générale (I)a ;

4) clivage de la résine dans des conditions acides ;

5) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 4).

8. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I)c

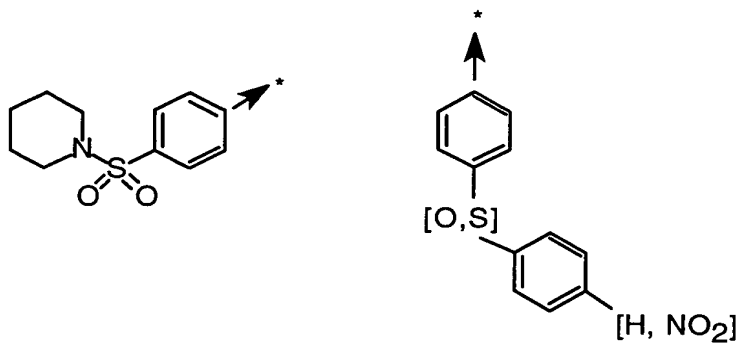


dans laquelle :

R1 représente un radical  $-CH_2-A1-NH_2$ , dans lequel A1 représente un radical  $-(CH_2)_n-$ , aralkylène ou cycloalkylalkylène, n représentant un entier de 1 à 6 ;

R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

ou bien R2 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R3 représente un radical -CO-R5 ;

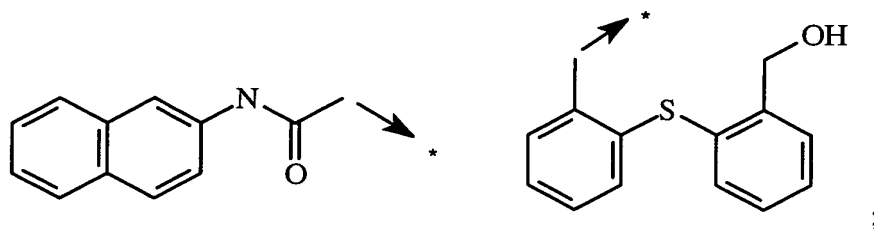
R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;

5 R5 représente le radical N(R6)(R7) ;

R6 représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)alkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle, aryloxyalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle, aralkoxyalkyle, arylhydroxyalkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, alkényle, alkynyle, cyclohexényle, cyclohexénylalkyle, alkylthiohydroxyalkyle, cyanoalkyle, N-  
 10 acétamidoalkyle, bis-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, di-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, morpholinoalkyle, pyrrolidinoalkyle, pipéridinoalkyle, N-alkylpyrrolidinoalkyle, oxopyrrolidinoalkyle, tétrahydrofurranylalkyle, N-benzylpyrrolidinoalkyle, N-alkylpipérazinylalkyle, N-benzylpipérazinylalkyle, N-benzylpipéridinylalkyle ou N-alkoxycarbonylpipéridinyle,  
 15 ou R6 représente un radical (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi le groupe composé du radical hydroxy et d'un radical alkyle,

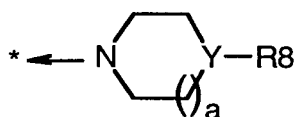
ou bien R6 représente l'un des radicaux représentés ci-après :





R7 représente H ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, mono- ou di-aminoalkyle ou aralkyle ;

ou encore le radical -N(R6)(R7) représente le radical de formule générale suivante :



dans laquelle :

- 5 R8 représente H, alkyle, hydroxyalkyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle, alkényle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, bis-arylalkyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, hydroxy, arylalkényle,

ou R8 représente -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-R9 ;

- 10 R9 représente H ou un radical alkyle, alkoxy, aryloxy, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, morpholinyle, pyrrolidinyle, alkylamino ou N,N'-(alkyl)(aryl)amino ;

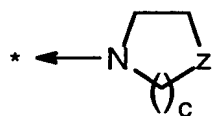
X représente CO, CO-NH ou SO<sub>2</sub> ;

Y représente CH ou N ;

- 15 a représente 1 ou 2 ;

b représente un entier de 0 à 6 ;

ou le radical N(R6)(R7) représente un radical de formule générale

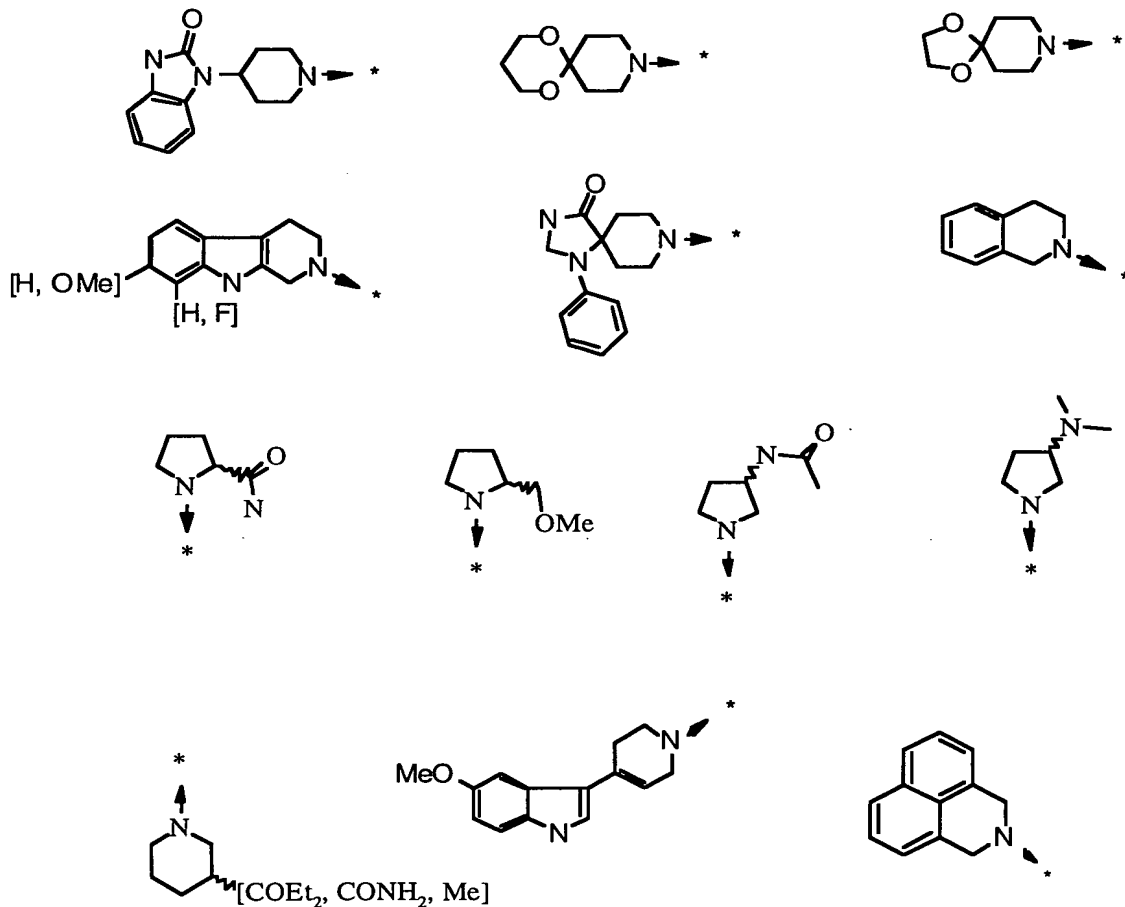


dans laquelle :

Z représente CH, O ou S ;

c représente un entier de 0 à 4 ;

5 ou encore le radical N(R6)(R7) représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



étant entendu que :

i) pour R2, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio,

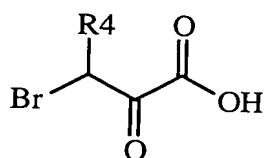
haloalkyle, alkényle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido,  $\text{SO}_2\text{N}$ , mono- ou di-alkylamino, aminoalkyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy, éthylènedioxy ou propylène ;

- 5    ii) pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy ;
- 10    iii) pour R6, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, haloalkoxy, aryle, aryloxy ou  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  ;
- 15    iv) pour R8, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro ou alkylthio ;
- 20    v) pour R9, lorsque le radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur le groupe aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, aryle carbocyclique, hydroxy, cyano ou nitro ;

ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- 25    1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique de formule  $\text{R1-NH}_2$  ;
- 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate aromatique de formule  $\text{R2-N=C=S}$  ;

3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec l'acide de formule générale (IV)



(IV)

dans laquelle le radical R4 est identique à celui qui a été défini dans la formule générale (I)c ;

5 4) couplage peptidique ;

5) clivage de la résine dans des conditions acides ;

6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).

9. A titre de médicament, un produit selon l'une des revendications 1 à 5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

10 10. Composition pharmaceutique comprenant à titre de principe actif un produit selon l'une des revendications 1 à 5 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

11. Utilisation d'un produit selon l'une des revendications 1 à 5 ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit pour préparer un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

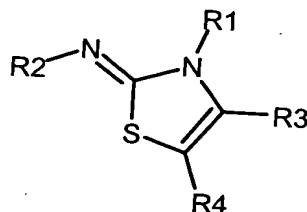
12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que les états pathologiques ou les maladies à traiter sont choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulino-dépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, le syndrome X, le phénomène de Dawn, l'angiopathie, l'angioplastie, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastroentéro-pancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, les ulcères, le reflux gastro-œsophagien, le reflux gastro-duodénal, la pancréatite, les

fistules entérocutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les diarrhées induites par la chimiothérapie, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastroduodénale, le saignement des vaisseaux greffés, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et, dans d'autres domaines thérapeutiques, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les désordres inflammatoires comme l'arthrite, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'hyperlipidémie, l'obésité et le retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori, le psoriasis, le rejet chronique des allogreffes ainsi que la maladie d'Alzheimer et enfin l'ostéoporose.

**13.** Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que les états pathologiques ou les maladies à traiter sont choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ou les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, et les saignements gastro-intestinaux.

## Revendications

### 1. Produit de formule générale (I)

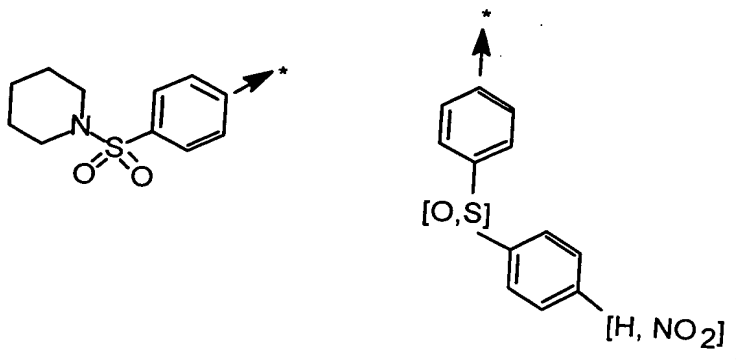


(I)

sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle :

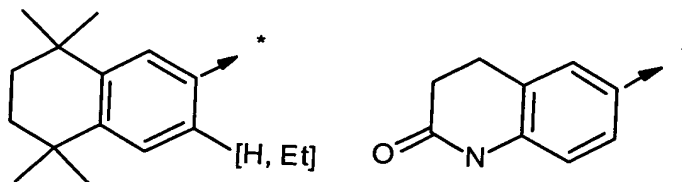
- 5 R1 représente un radical amino(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, aminoalkylarylalkyle, aminoalkylcycloalkylalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylalkyle, cyclohexénylalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le radical aryle, *bis*-arylalkyle, alkoxyalkyle, furannylalkyle ou tétrahydrofurannylalkyle ;
- 10 R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

ou bien R2 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



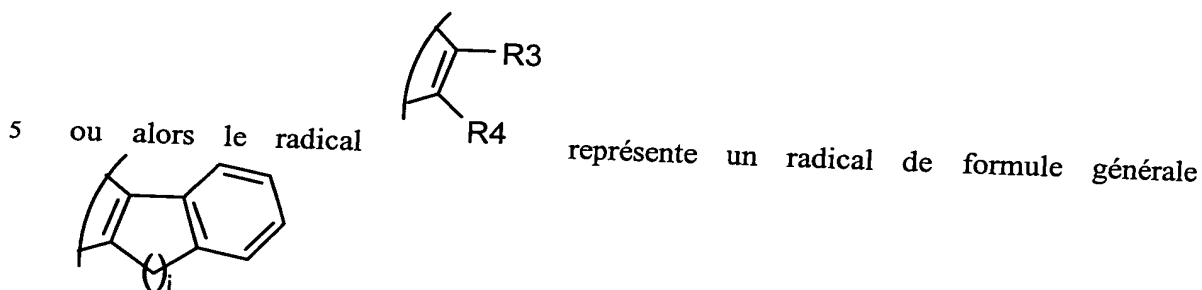
- R3 représente un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle,
- 15

ou R3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



ou encore R3 représente un radical -CO-R5 ;

R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;



dans laquelle i représente un entier de 1 à 3 ;

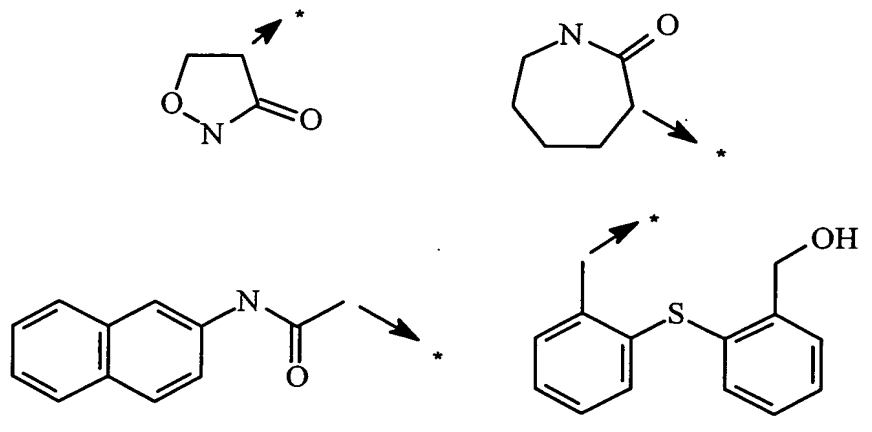
R5 représente le radical N(R6)(R7) ;

10 R6 représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)alkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle, aryloxyalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle, aralkoxyalkyle, arylhydroxyalkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, alkényle, alkynyle, cyclohexényle, cyclohexénylalkyle, alkylthiohydroxyalkyle, cyanoalkyle,

15 N-acétamidoalkyle, bis-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, di-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, morpholinoalkyle, pyrrolidinoalkyle, pipéridinoalkyle, N-alkylpyrrolidinoalkyle, oxopyrrolidinoalkyle, tétrahydrofurannylalkyle, N-benzylpyrrolidinoalkyle, N-alkylpipérazinylalkyle, N-benzylpipérazinylalkyle, N-benzylpipéridinylalkyle ou N-alkoxycarbonylpipéridinyle, ou R6 représente un radical (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle

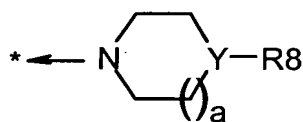
20 éventuellement substitué par un radical choisi parmi le groupe composé du radical hydroxy et d'un radical alkyle,

ou bien R6 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R7 représente H ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, mono- ou di-aminoalkyle ou aralkyle ;

ou encore le radical -N(R6)(R7) représente le radical de formule générale suivante :



5 dans laquelle :

R8 représente H, alkyle, hydroxyalkyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle, alkényle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, bis-arylalkyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, hydroxy, arylalkényle,

10 ou R8 représente -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-R9 ;

R9 représente H ou un radical alkyle, alkoxy, aryloxy, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, morpholinyle, pyrrolidinyle, alkylamino ou N,N'-(alkyl)(aryl)amino ;

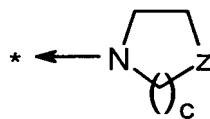
X représente CO, CO-NH ou SO<sub>2</sub> ;

15 Y représente CH ou N ;

a représente 1 ou 2 ;

b représente un entier de 0 à 6 ;

ou le radical N(R6)(R7) représente un radical de formule générale

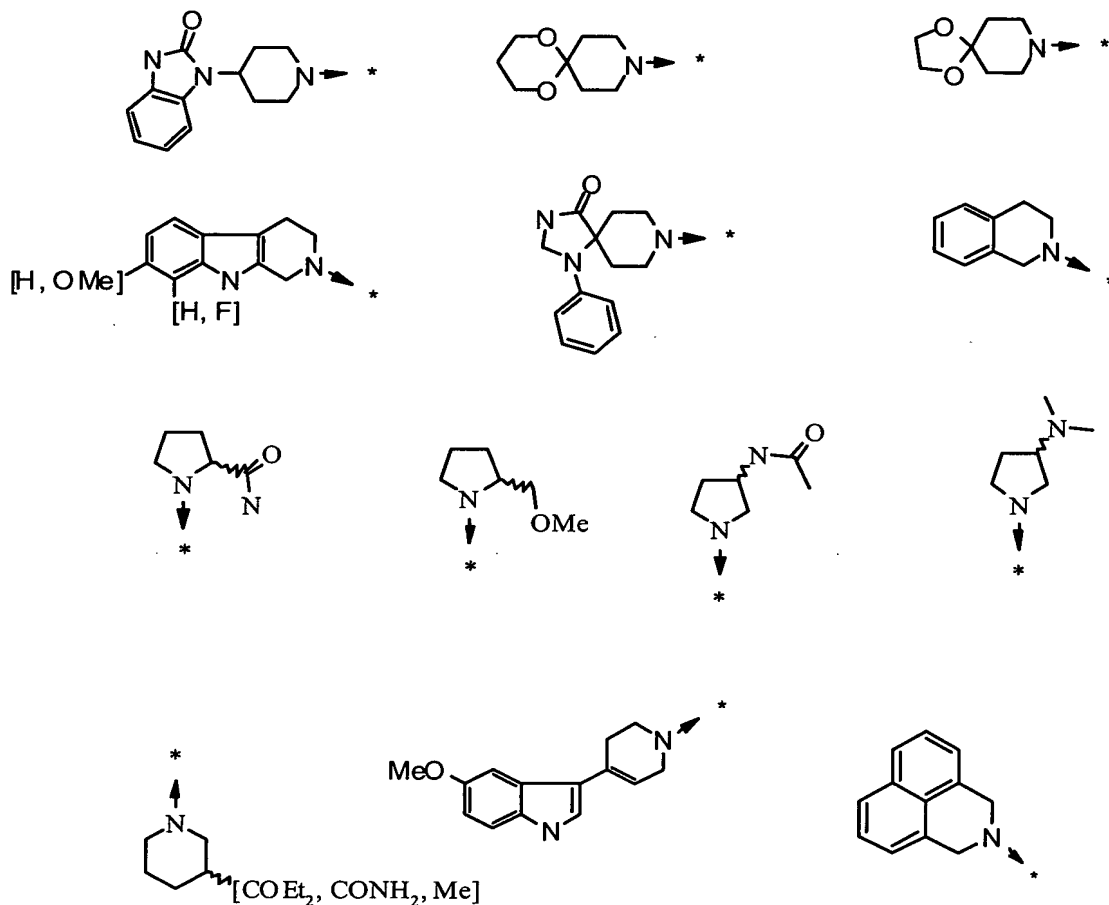


dans laquelle :

Z représente CH, O ou S ;

c représente un entier de 0 à 4 ;

5 ou encore le radical N(R6)(R7) représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



ou un sel d'un produit de formule générale (I).

étant entendu que :

i) pour R1, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment

parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy ou propylène ;

5       ii) pour R2, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, alkényle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, SO<sub>2</sub>N, mono- ou di-alkylamino, aminoalkyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical  
10      méthylènedioxy, éthylènedioxy ou propylène ;

15      iii) pour R3, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) (provenant d'un radical aryle ou aralkyle) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être, selon le cas, de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les radicaux aryle ou aralkyle carbocycliques peuvent être substitués de 1 à 5 fois sur le noyau aryle par des radicaux choisis  
20      indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, hydroxy, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, mono- ou di-alkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical alkylènedioxy comptant de 1 à 3 atomes de carbone, tandis que les radicaux  
25      aryle ou aralkyle hétérocycliques de R3 peuvent être substitués de 1 à 2 fois sur le noyau par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ;

30      iv) pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy ;

35      v) pour R6, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, haloalkoxy, aryle, aryloxy ou SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> ;

40      vi) pour R8, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro ou  
45      alkylthio ;

- vii) pour R9, lorsque le radical aryle carbocyclique est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur le groupe aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, aryle carbocyclique, hydroxy, cyano ou nitro ;
- viii) lorsque R1 représente un radical alkyle, R3 représente un radical alkyle ou phényle et R4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alors R2 ne représente pas un radical phényle éventuellement substitué uniquement par un ou des radicaux choisis parmi un atome halogène, un radical trifluorométhyle, alkyle, alkoxy ou chlorophénoxy ;
- ix) lorsque R3 représente un radical méthyle, R4 représente un atome d'hydrogène et R2 représente l'un des radicaux 2-hydroxyphényle, 2-hydroxy-5-méthylphényle, 2-hydroxy-5-chlorophényle ou 2-hydroxy-5-nitrophényle, R1 ne représente pas un radical méthyle, éthyle, n-propyle, ou benzyle ;
- x) lorsque R1 représente le radical 2-phényléthyle, R4 représente un atome d'hydrogène et R2 représente l'un des radicaux phényle, 3-méthylphényle, 4-méthylphényle ou 4-bromophényle alors R3 ne représente pas l'un des radicaux phényle, 4-chlorophényle, 4-bromophényle ou 4-nitrophényle ;
- xi) lorsque R1 représente le radical 2-phényléthyle, R4 représente un atome d'hydrogène et R2 représente le radical 4-chlorophényle, alors R3 ne représente pas l'un des radicaux phényle, 4-bromophényle, 4-méthylphényle, 4-nitrophényle ou 4-chlorophényle ;
- xii) lorsque R1 représente le radical méthyle ou éthyle, R4 représente un atome d'hydrogène et R2 représente un radical 6-méthyl-2-pyridyle, alors R3 ne représente pas l'un des radicaux 4-bromophényle, 4-chlorophényle, 4-nitrophényle ou 4-méthoxyphényle ;
- xiii) lorsque R1 représente le radical cyclohexyle, R4 représente un atome d'hydrogène et R2 représente un radical 6-méthyl-2-pyridyle, alors R3 ne représente pas l'un des radicaux 4-bromophényle ou 4-méthoxyphényle ;
- xiv) lorsque R1 représente le radical benzyle, R4 représente un atome d'hydrogène et R2 représente un radical 6-méthyl-2-pyridyle, alors R3 ne représente pas le radical 4-bromophényle ;

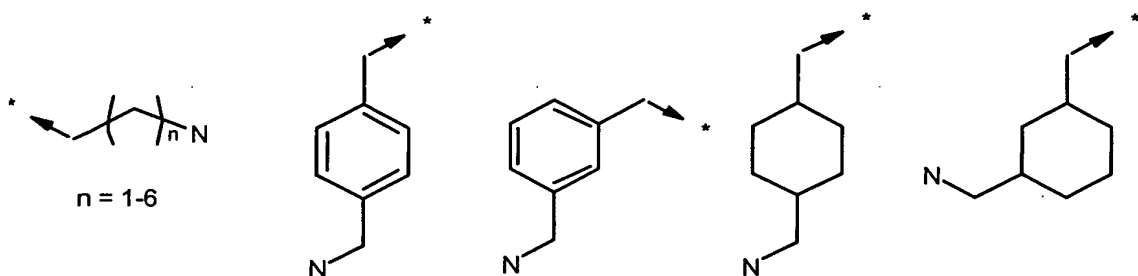
xv) lorsque R1 représente le radical phényle, R4 représente un atome d'hydrogène et R2 représente un radical 6-méthyl-2-pyridyle, alors R3 ne représente pas l'un des radicaux 4-bromophényle, 4-chlorophényle ou 4-méthoxyphényle ;

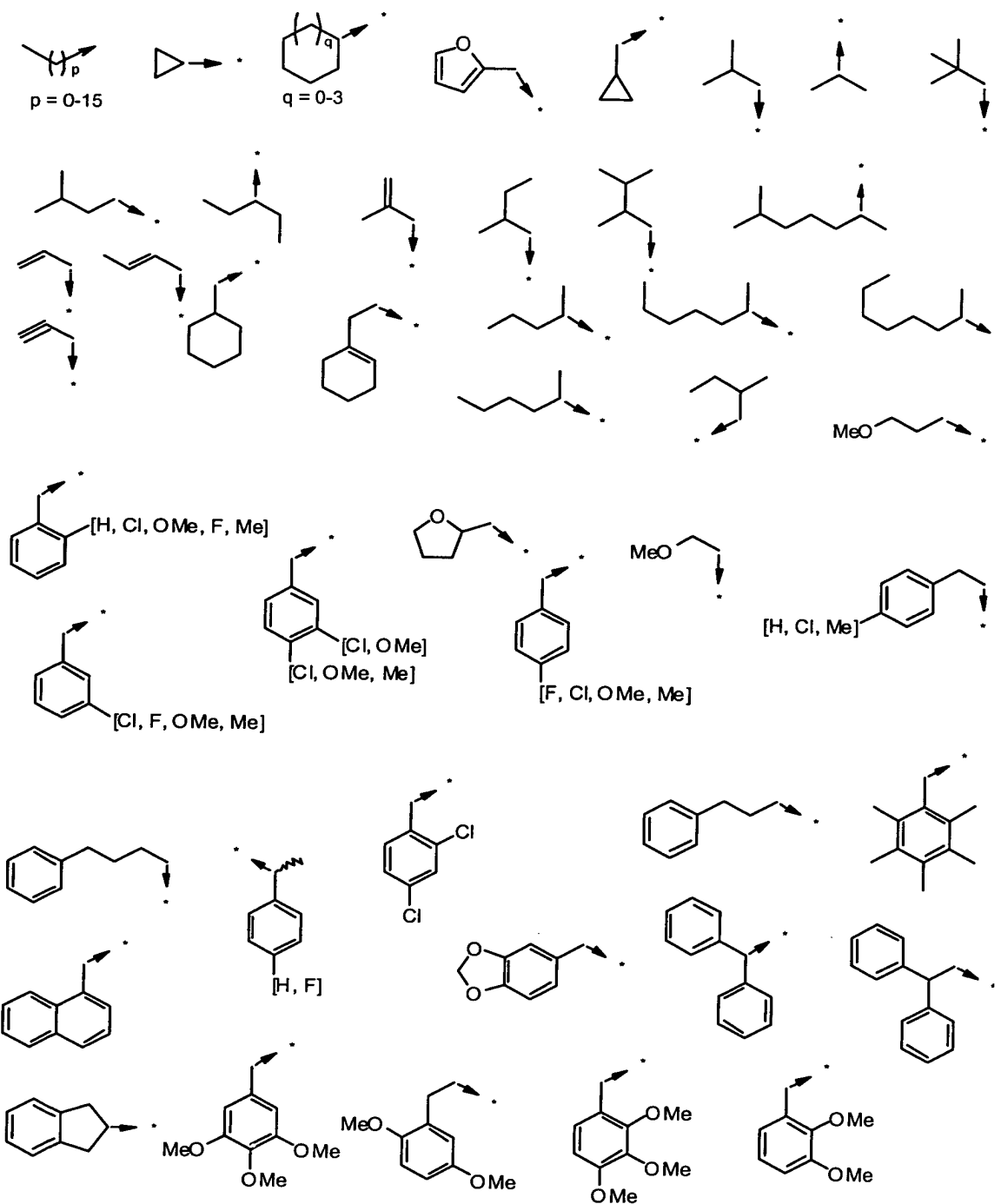
xvi) les composés suivants étant par ailleurs exclus de la formule générale (I) :

- 5 - (3-méthyl-4-phényl-3*H*-thiazol-2-ylidène)-p-tolylamine ;  
- (3-éthyl-4-phényl-3*H*-thiazol-2-ylidène)-phénylamine ;  
- (3-méthyl-4-phényl-3*H*-thiazol-2-ylidène)-phénylamine ;  
- (3-allyl-4-phényl-3*H*-thiazol-2-ylidène)-phénylamine ;  
- (3,4-diméthyl-3*H*-thiazol-2-ylidène)-p-tolylamine ;
- 10 - (5-*tert*-butyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-(3,4-diméthyl-3*H*-thiazol-2-ylidène)-amine ;  
- (3-benzyl-4-phényl-3*H*-thiazol-2-ylidène)-p-tolylamine ;  
- 4-(3,4-diméthyl-3*H*-thiazol-2-ylidèneamino)-phénol ;  
- phényl-(4-phényl-3-propyl-3*H*-thiazol-2-ylidène)-amine ;  
- 2-(3-butyl-4-méthyl-3*H*-thiazol-2-ylidèneamino)-pyridin-3-ol.

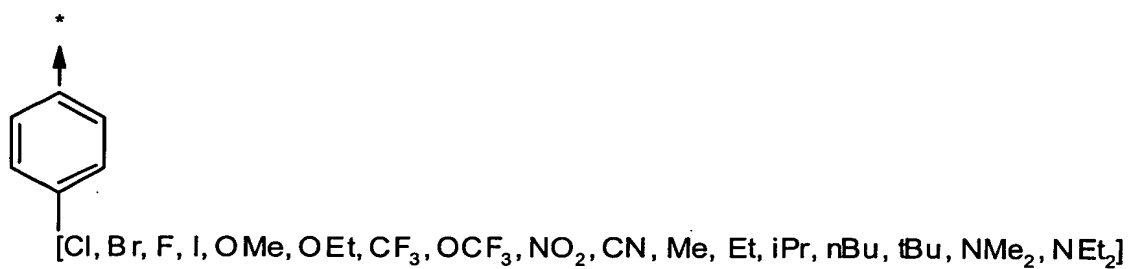
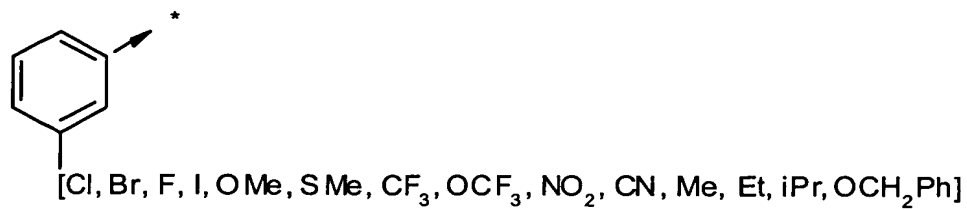
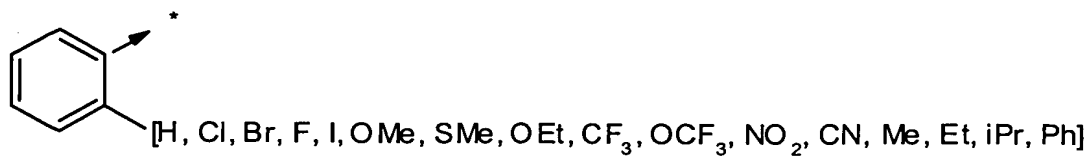
- 15 2. Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

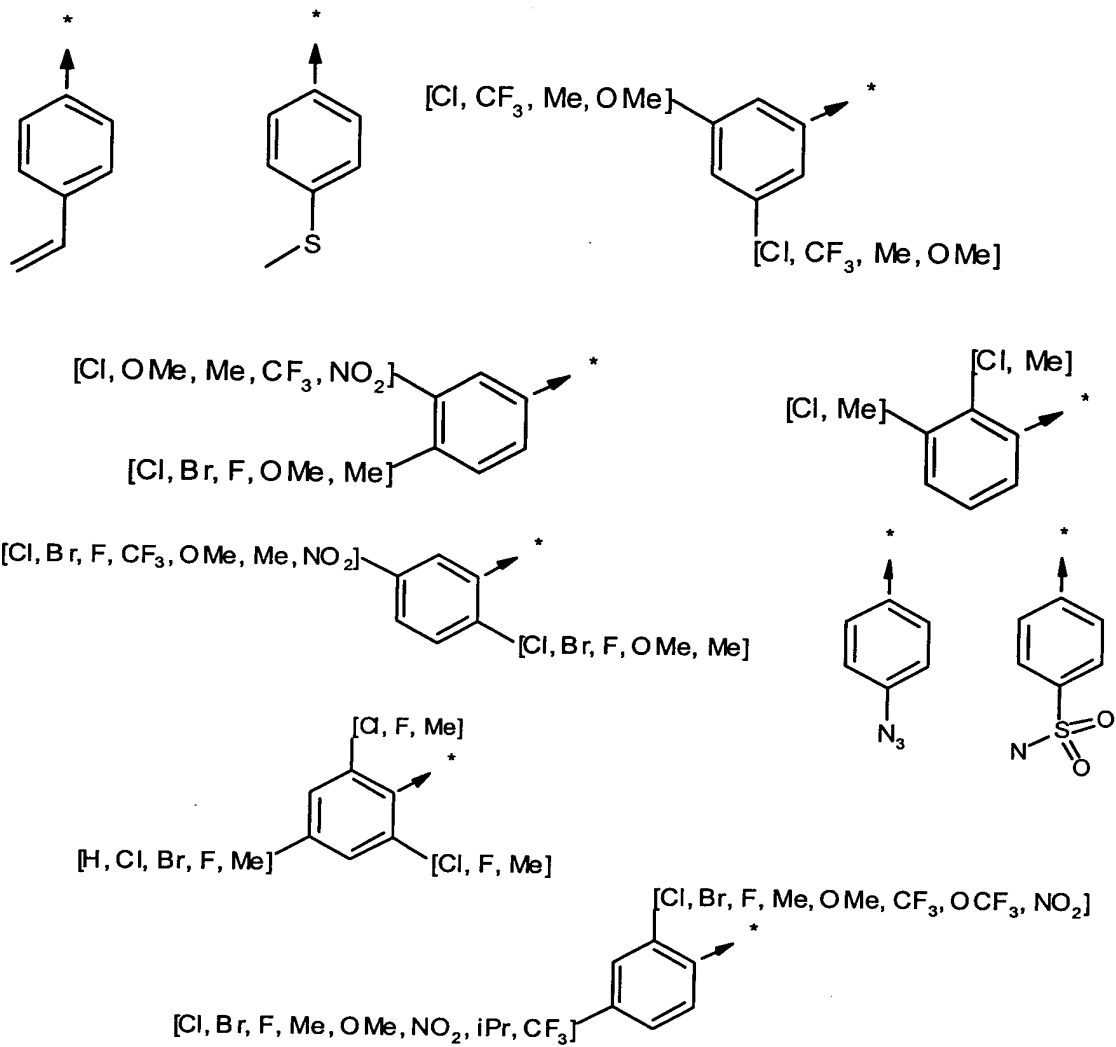
R1 représente l'un des radicaux suivants :

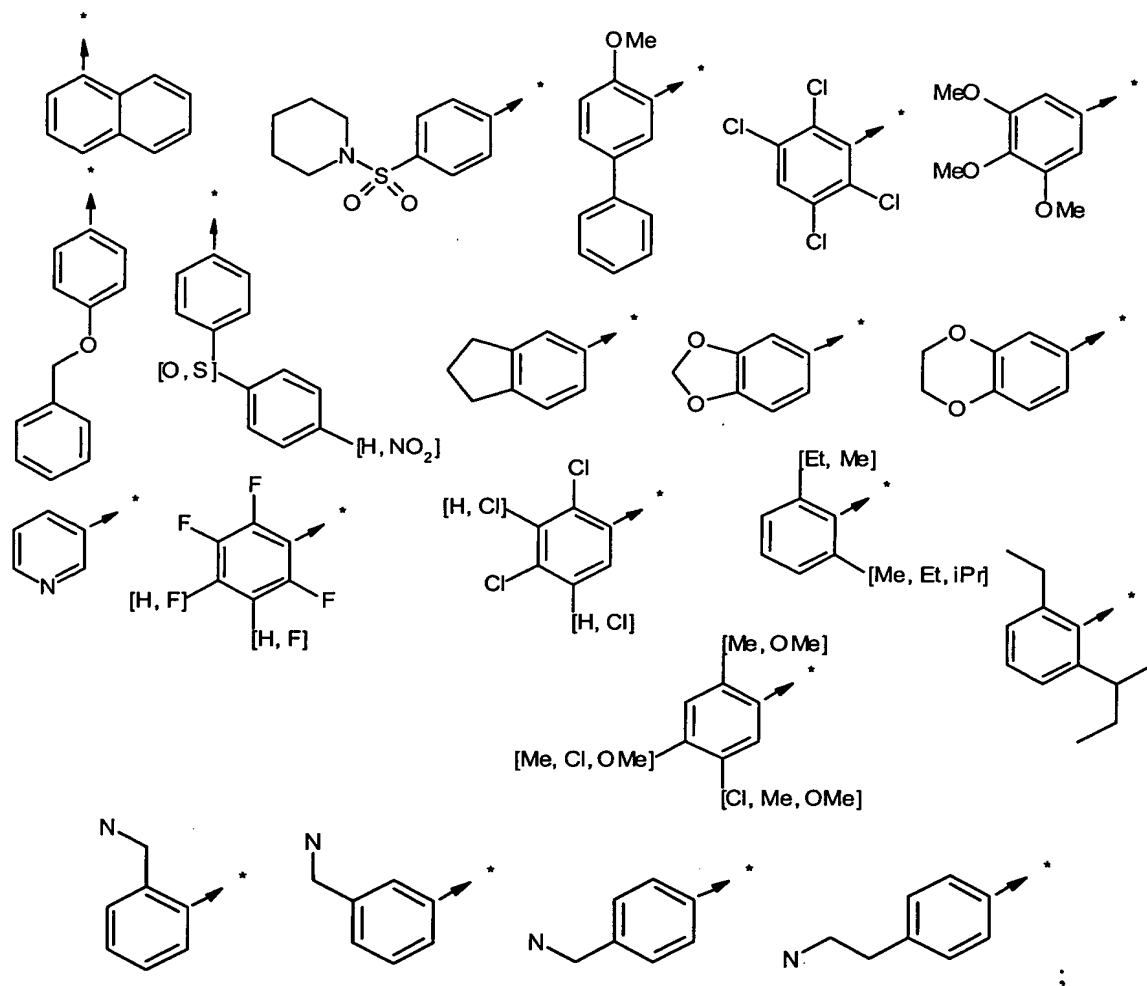




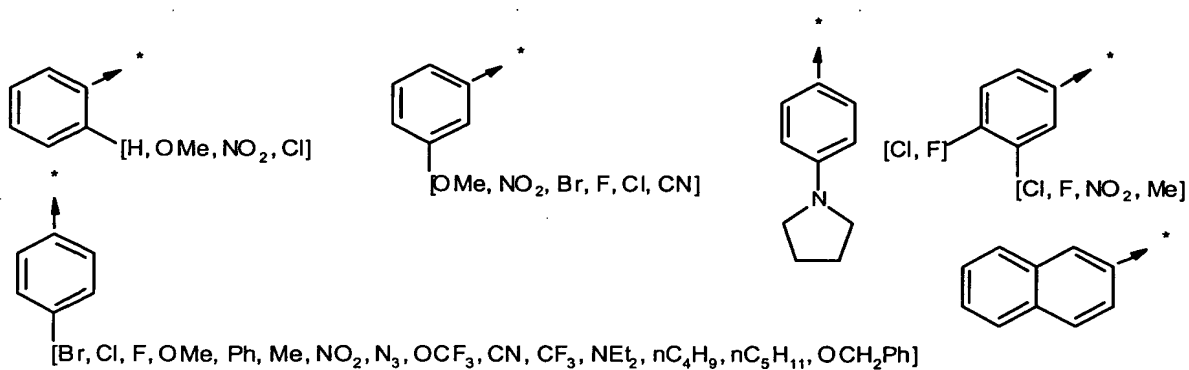
R2 représente l'un des radicaux suivants :

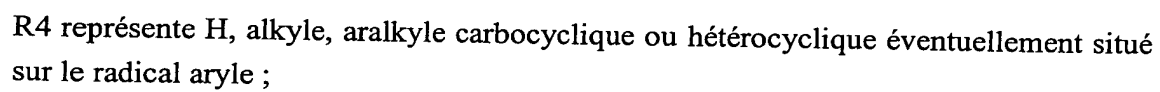




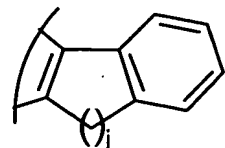


R3 représente CO-R5 ou l'un des radicaux suivants :



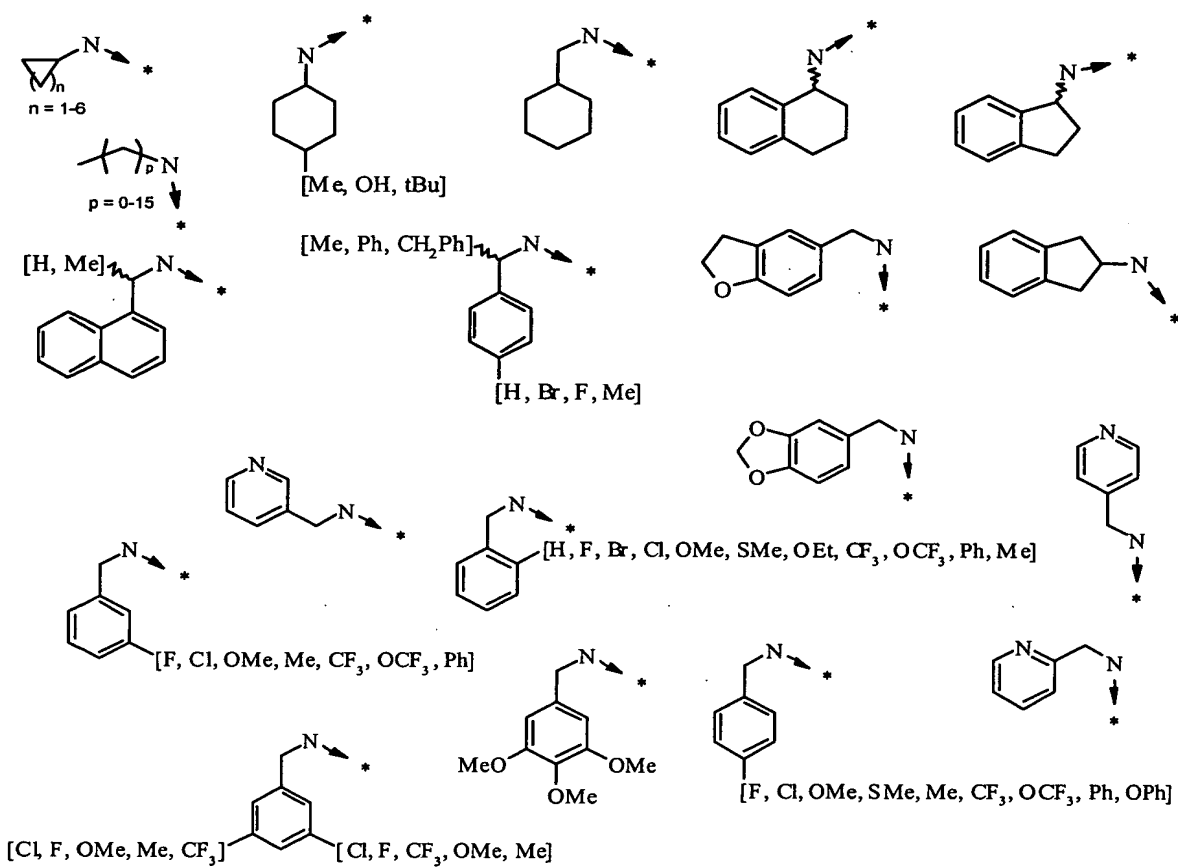


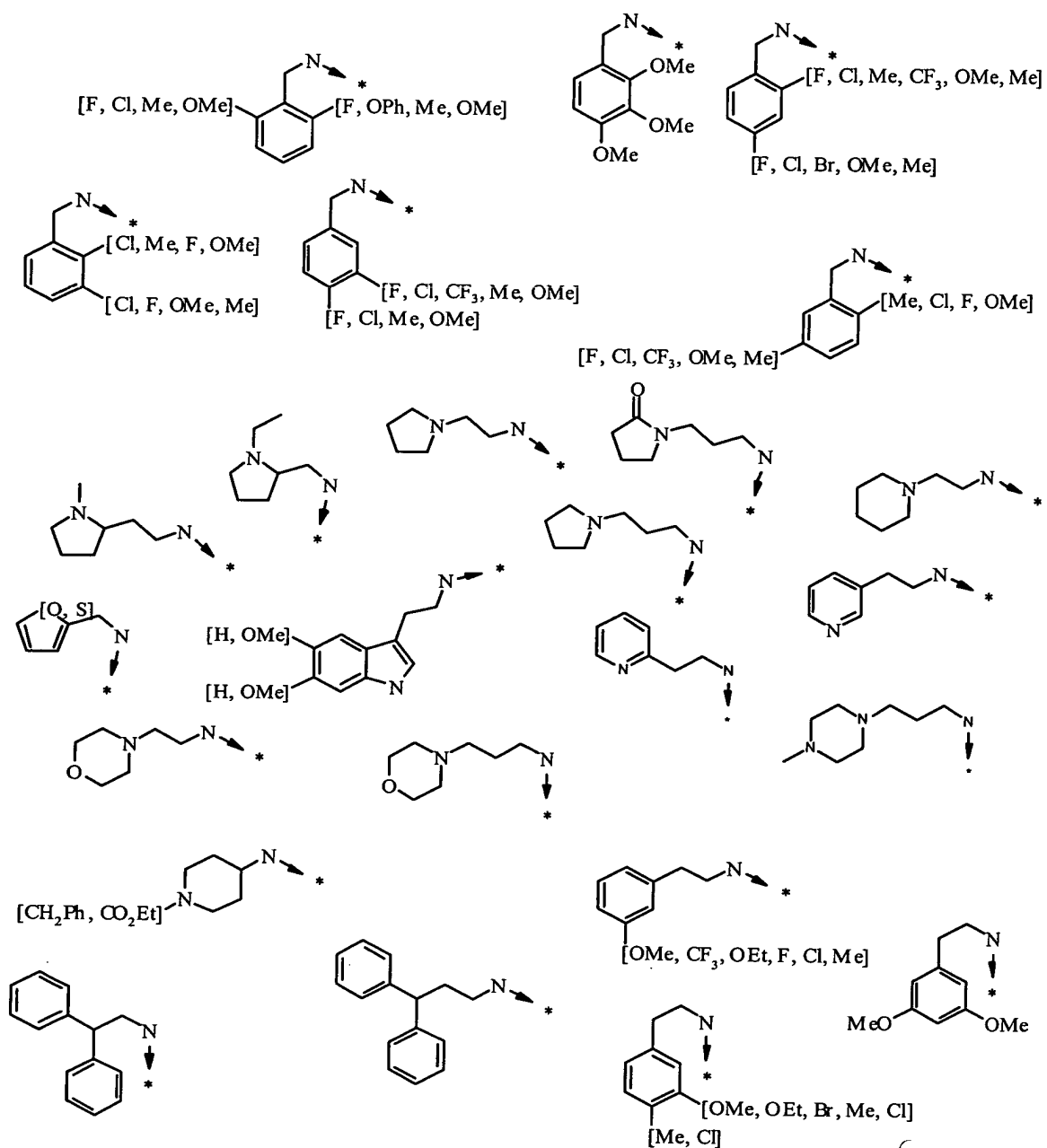
ou alors le radical  représente un radical de formule générale

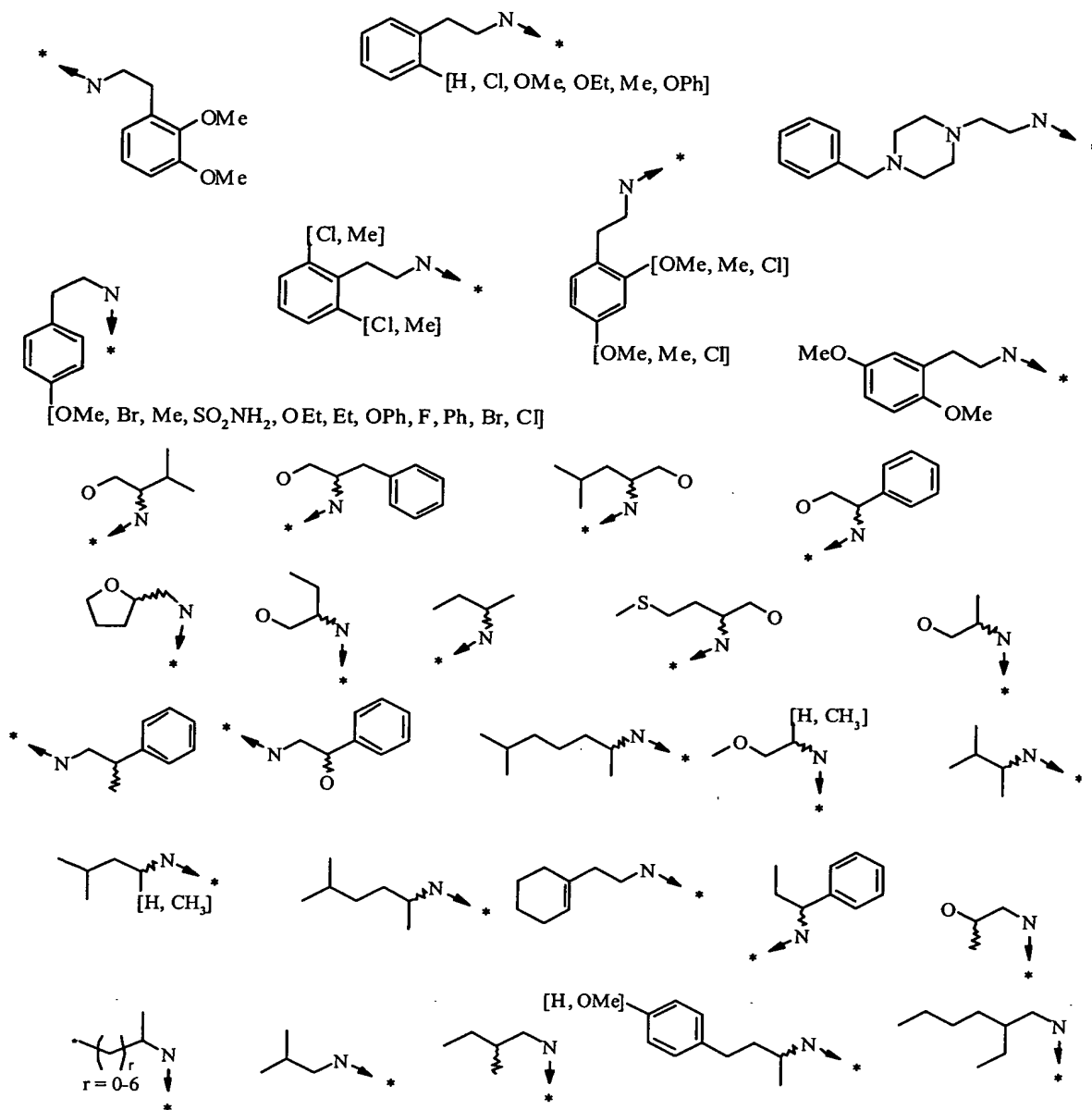


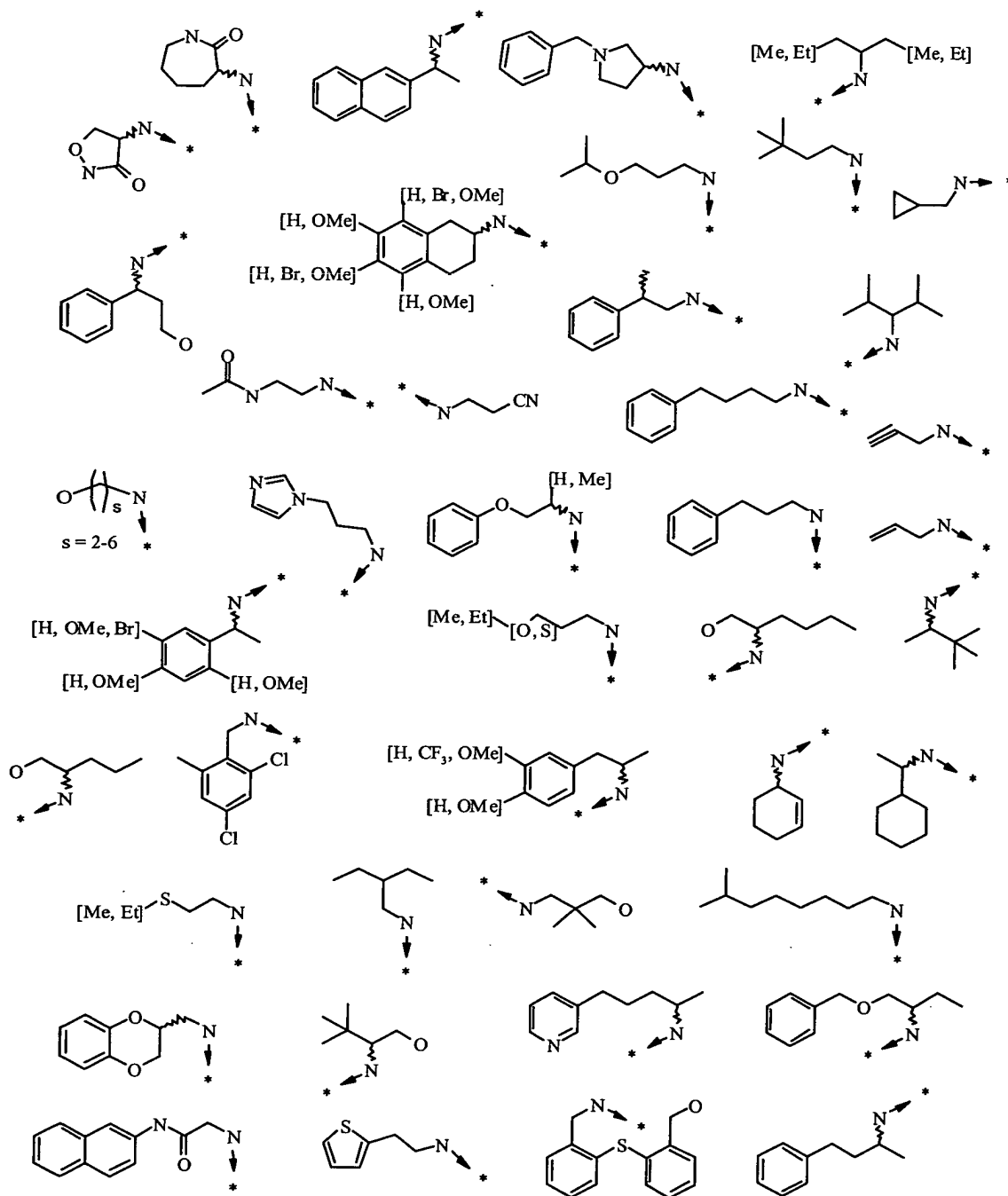
dans laquelle i représente un entier de 1 à 3 ;

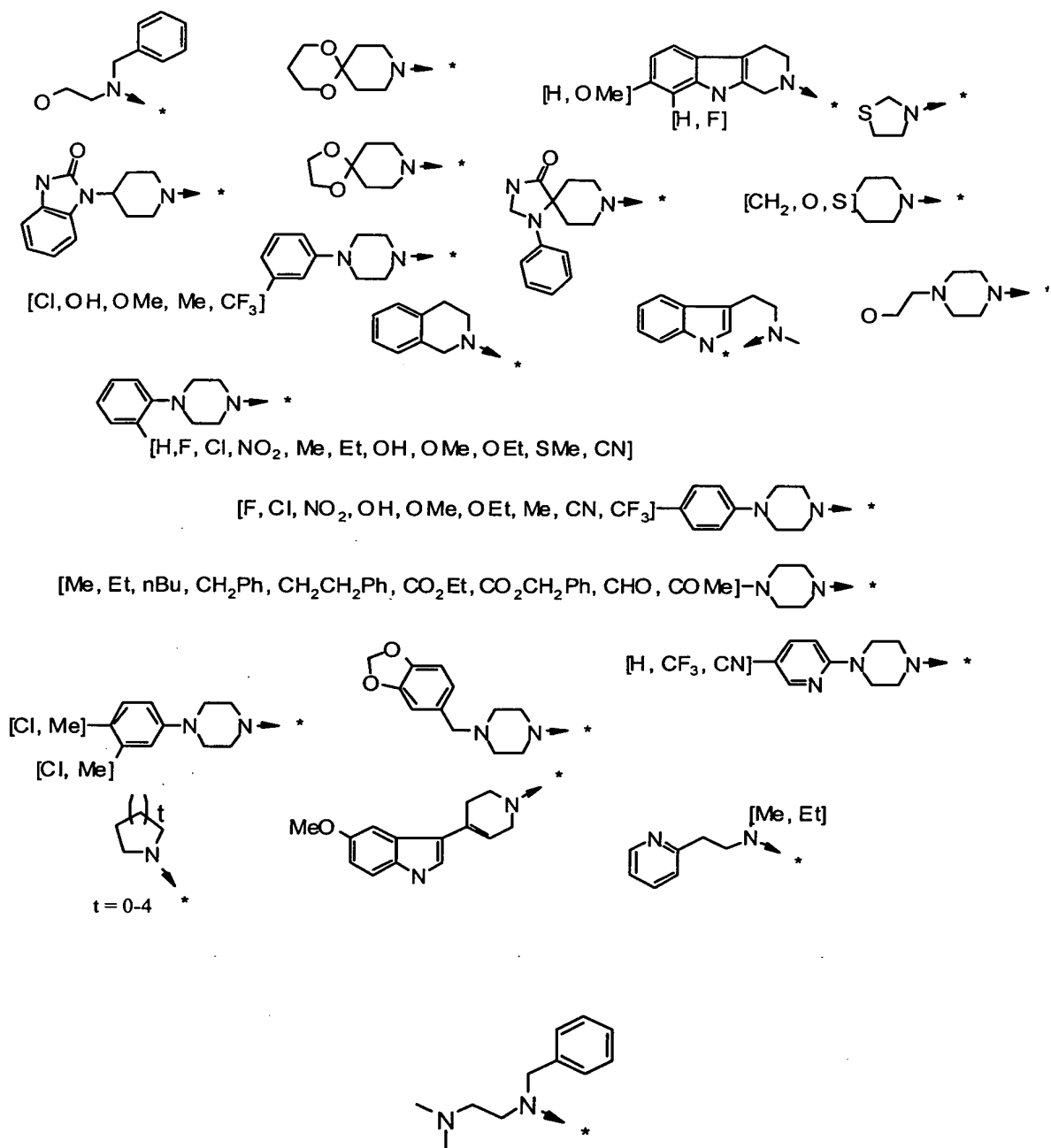
R5 représente l'un des radicaux suivants :

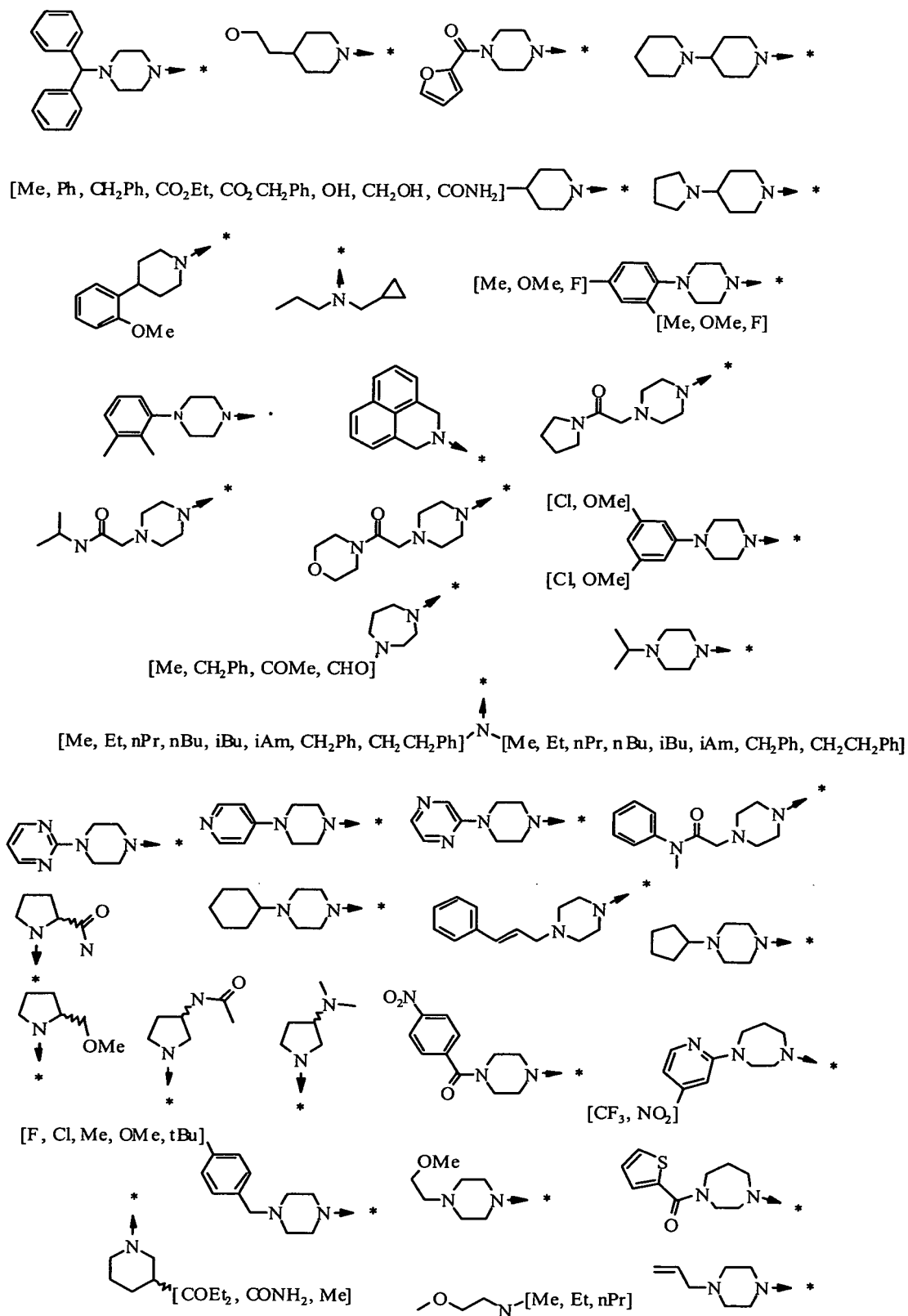


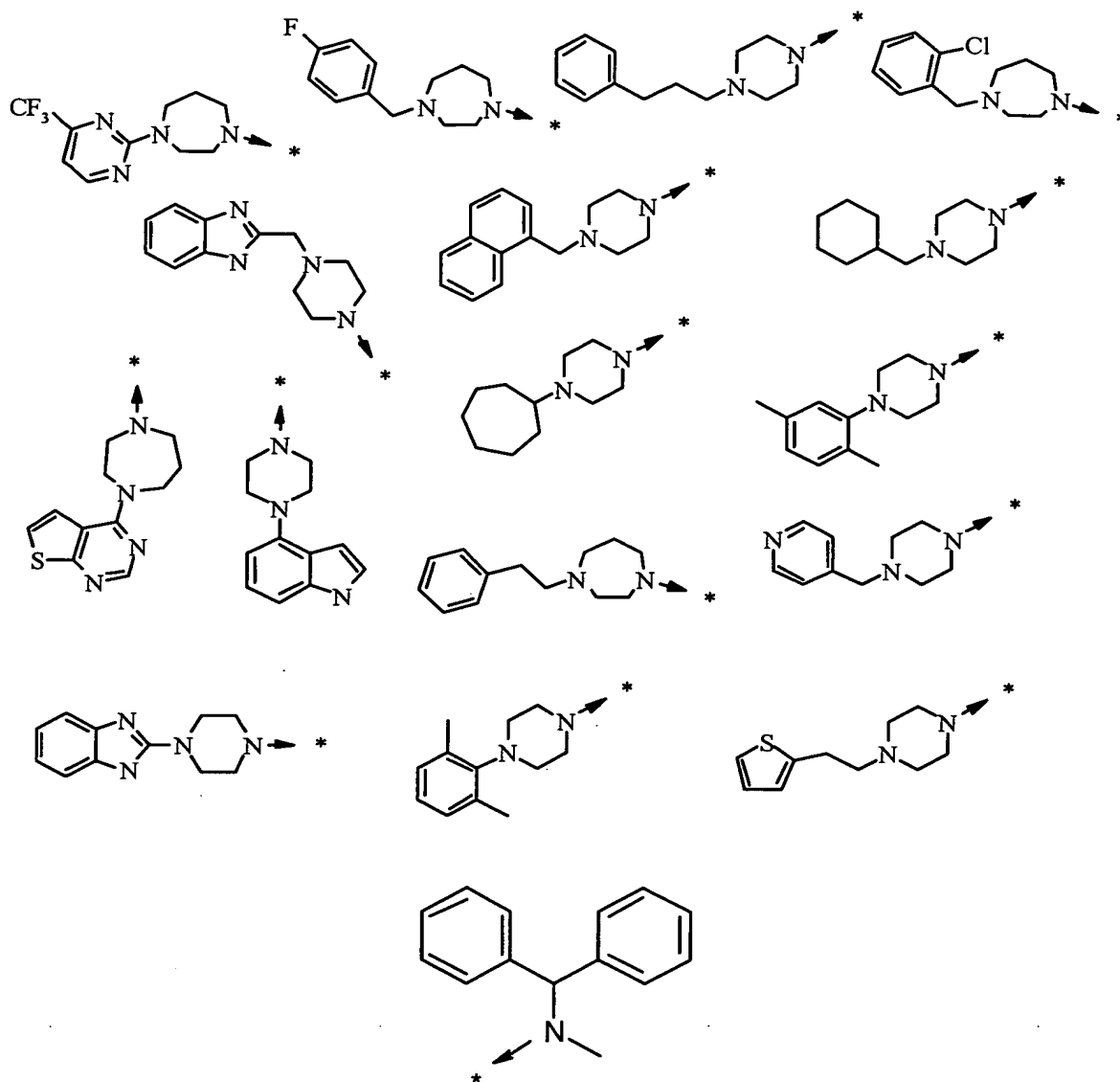






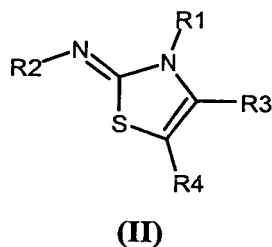






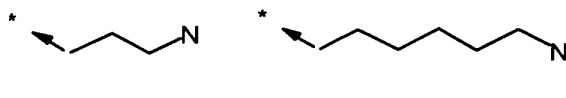
étant entendu que pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy.

3. Produit selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale (II)

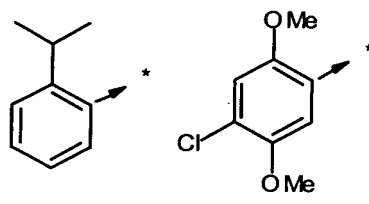


dans laquelle :

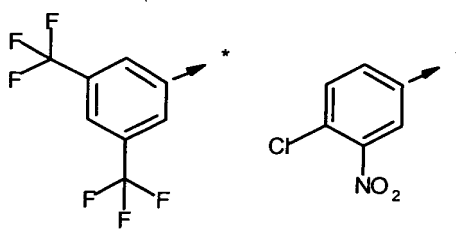
- 5 • soit R1 représente l'un des radicaux ci-après



R2 représente l'un des radicaux ci-après

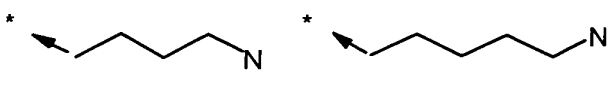


R3 représente l'un des radicaux ci-après

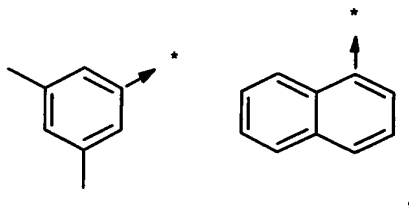


et R4 représente H ;

- soit R1 représente l'un des radicaux ci-après



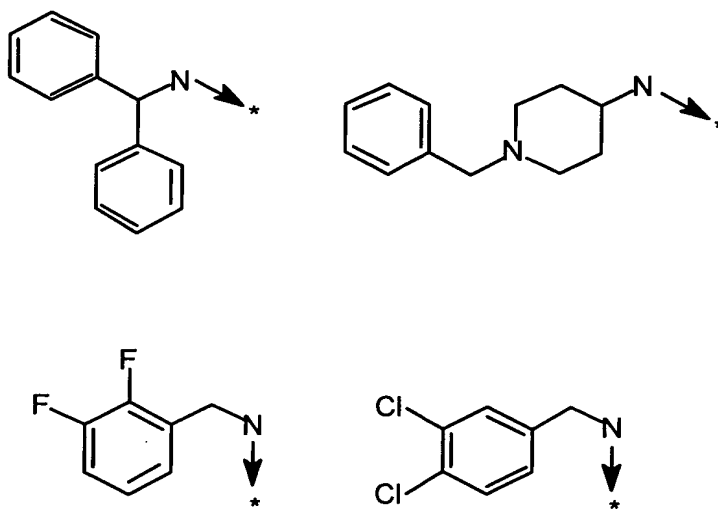
R2 représente l'un des radicaux ci-après



R3 représente COR5,

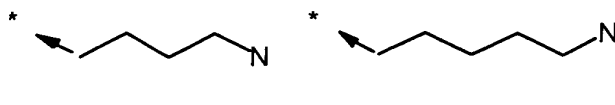
R4 représente H,

et R5 représente l'un des radicaux ci-après

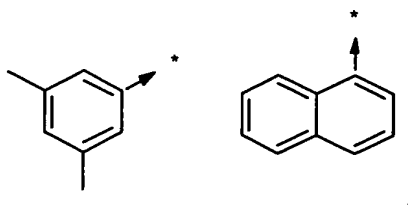


5 4. Produit selon la revendication 3, caractérisé en ce que :

R1 représente l'un des radicaux ci-après



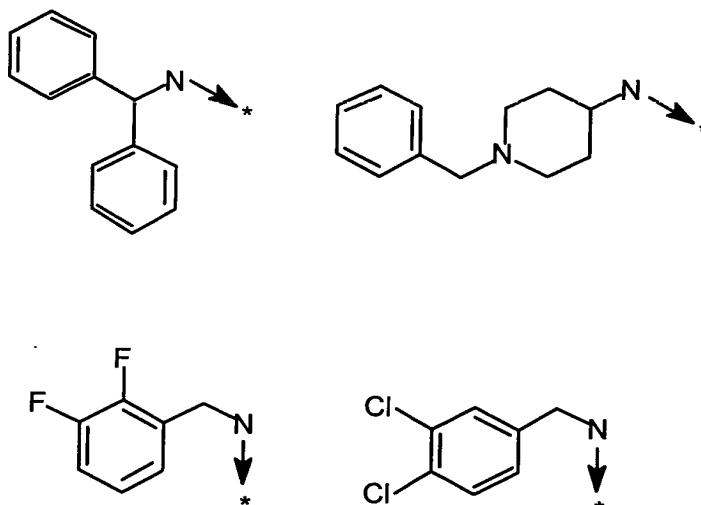
R2 représente l'un des radicaux ci-après



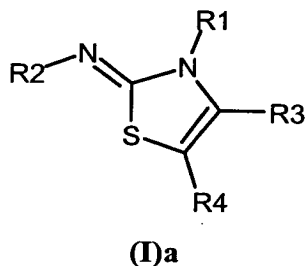
R3 représente COR5,

R4 représente H,

et R5 représente l'un des radicaux ci-après



### 5. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I)a

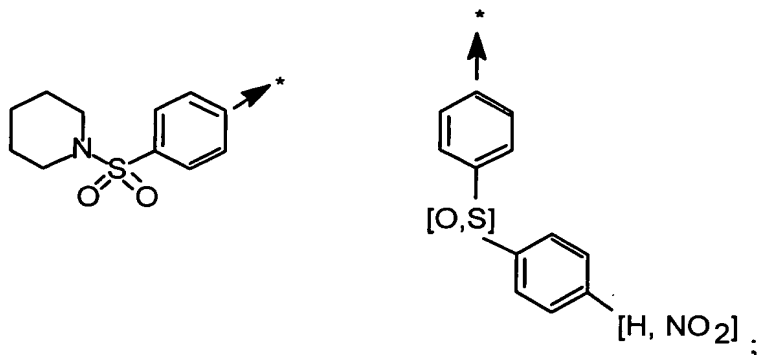


5 dans laquelle :

R1 représente un radical  $-\text{CH}_2\text{-A1-NH}_2$ , dans lequel A1 représente un radical  $-(\text{CH}_2)_n-$ , aralkylène ou cycloalkylalkylène, n représentant un entier de 1 à 6 ;

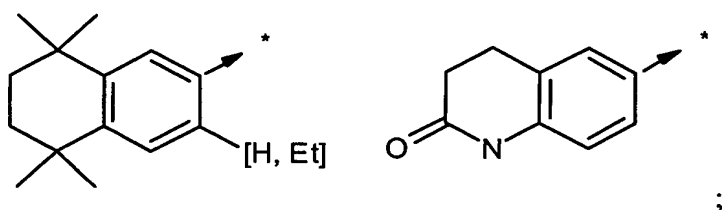
R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

ou bien R2 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :

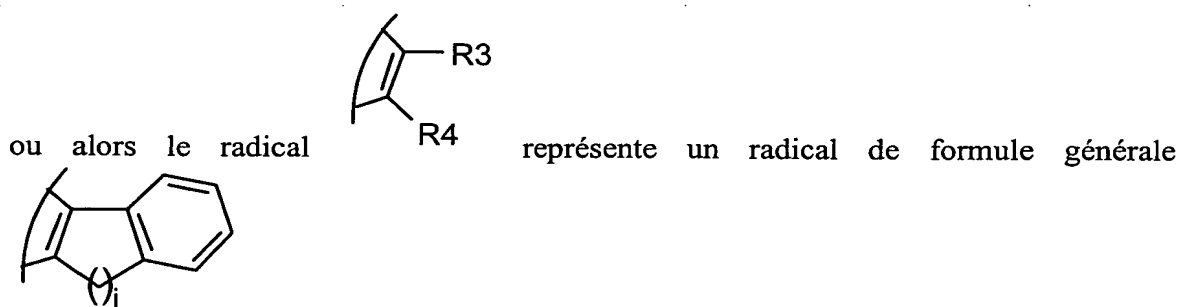


R3 représente un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle,

5 ou R3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;



10 dans laquelle i représente un entier de 1 à 3 ;

étant entendu que dans la formule générale (I)a :

i) pour R2, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio,

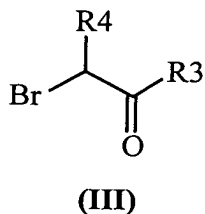
haloalkyle, alkényle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido,  $\text{SO}_2\text{N}$ , mono- ou di-alkylamino, aminoalkyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy, éthylènedioxy ou propylène ;

- 5 ii) pour R3, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) (provenant d'un radical aryle ou aralkyle) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être, selon le cas, de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les radicaux aryle ou aralkyle carbocycliques peuvent être substitués de 1 à 5 fois sur le noyau aryle par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle,
- 10 hydroxy, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, mono- ou di-alkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical alkylènedioxy comptant de 1 à 3 atomes de carbone, tandis que les radicaux aryle ou aralkyle hétérocycliques de R3 peuvent être substitués de 1 à 2 fois sur le
- 15 noyau par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ;

iii) pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy ;

- 20 ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique  $\text{R1-NH}_2$  ;
- 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le
- 25 diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate aromatique de formule  $\text{R2-N=C=S}$  ;
- 3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec le composé de formule générale (III)

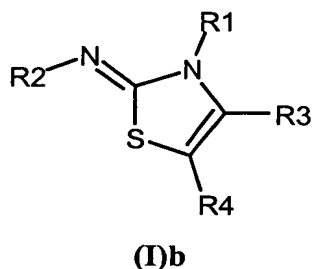


dans laquelle les radicaux R3 et R4 sont identiques à ceux qui ont été définis dans la formule générale (I)a ;

4) clivage de la résine dans des conditions acides ;

5) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 4).

5 6. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I)b



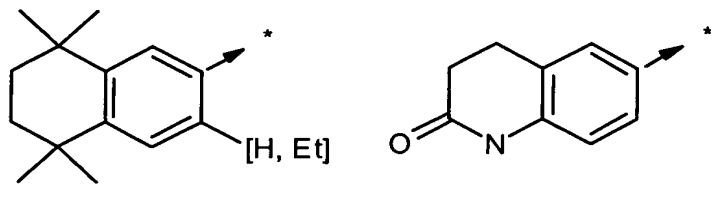
dans laquelle :

R1 représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylalkyle, cyclohexénylalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle carbocyclique et hétérocyclique éventuellement substitué sur le radical aryle, bis-arylalkyle, alkoxyalkyle, furannylalkyle ou tétrahydrofurannylalkyle ;

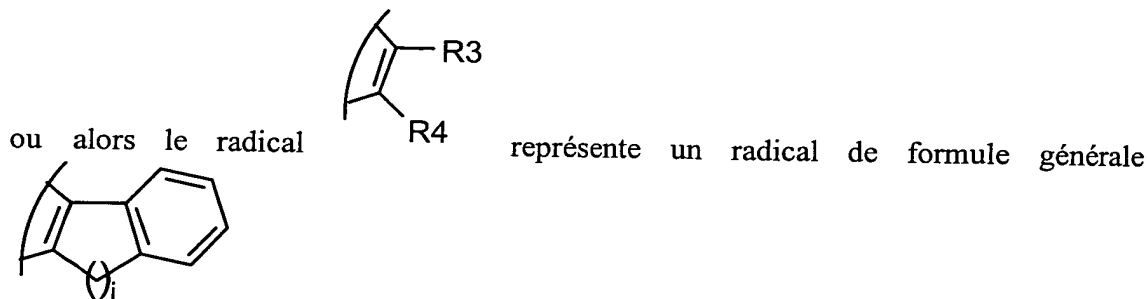
R2 représente un radical aminoalkylphényle ;

R3 représente un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle,

15 ou R3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;



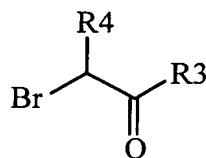
dans laquelle i représente un entier de 1 à 3 ;

étant entendu que dans la formule générale (I)b :

- 5 i) pour R1, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy ou propylène ;
- 10 ii) pour R3, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) (provenant d'un radical aryle ou aralkyle) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être, selon le cas, de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les radicaux aryle ou aralkyle carbocycliques peuvent être substitués de 1 à 5 fois sur le noyau aryle par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle,
- 15 hydroxy, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, mono- ou di-alkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, la cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical alkylènedioxy comptant de 1 à 3 atomes de carbone, tandis que les radicaux aryle ou aralkyle hétérocycliques de R3 peuvent être substitués de 1 à 2 fois sur le
- 20 noyau par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ;
- iii) pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy ;
- 25 ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
  - 1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un excès d'aminoalkylaniline de formule R2-NH<sub>2</sub> ;

2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate de formule  $R1-N=C=S$  ;

3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec le composé de formule générale (III)



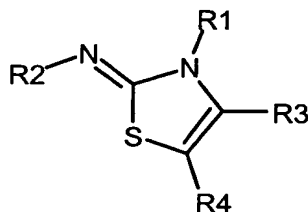
(III)

dans laquelle les radicaux R3 et R4 sont identiques à ceux qui ont été définis dans la formule générale (I)a ;

4) clivage de la résine dans des conditions acides ;

5) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 4).

7. Procédé de préparation d'un produit de formule générale (I)c



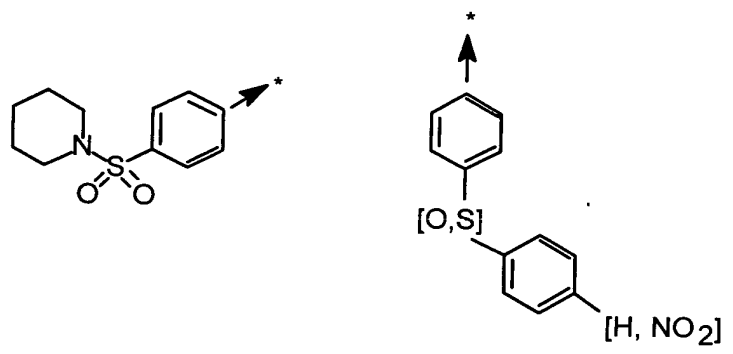
(I)c

dans laquelle :

R1 représente un radical  $-CH_2-A1-NH_2$ , dans lequel A1 représente un radical  $-(CH_2)_n-$ , aralkylène ou cycloalkylalkylène, n représentant un entier de 1 à 6 ;

R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

ou bien R2 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R3 représente un radical -CO-R5 ;

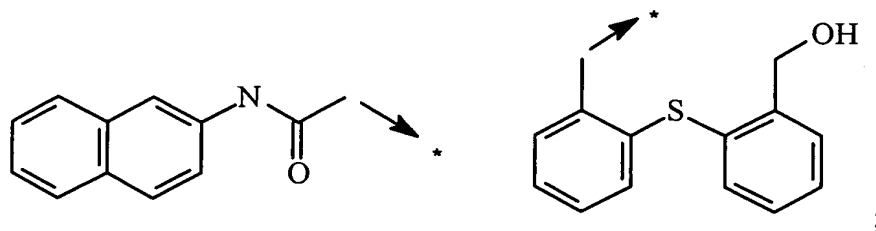
R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;

5 R5 représente le radical N(R6)(R7) ;

R6 représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)alkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle, aryloxyalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle, aralkoxyalkyle, arylhydroxyalkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, alkényle, alkynyle, cyclohexényle, cyclohexénylalkyle, alkylthiohydroxyalkyle, cyanoalkyle, N-acétamidoalkyle, bis-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, di-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, morpholinoalkyle, pyrrolidinoalkyle, pipéridinoalkyle, N-alkylpyrrolidinoalkyle, oxopyrrolidinoalkyle, tétrahydrofurranylalkyle, N-benzylpyrrolidinoalkyle, N-alkylpipérazinylalkyle, N-benzylpipérazinylalkyle, N-benzylpipéridinylalkyle ou N-alkoxycarbonylpipéridinyle, ou R6 représente un radical (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi le groupe composé du radical hydroxy et d'un radical alkyle,

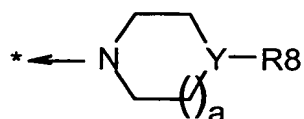
ou bien R6 représente l'un des radicaux représentés ci-après :





R7 représente H ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, mono- ou di-aminoalkyle ou aralkyle ;

ou encore le radical -N(R6)(R7) représente le radical de formule générale suivante :



dans laquelle :

- 5 R8 représente H, alkyle, hydroxyalkyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle, alkényle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, bis-arylalkyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, hydroxy, arylalkényle,

ou R8 représente -X-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-R9 ;

- 10 R9 représente H ou un radical alkyle, alkoxy, aryloxy, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, morpholinyle, pyrrolidinyle, alkylamino ou N,N'-(alkyl)(aryl)amino ;

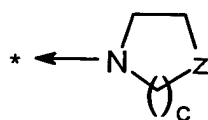
X représente CO, CO-NH ou SO<sub>2</sub> ;

Y représente CH ou N ;

- 15 a représente 1 ou 2 ;

b représente un entier de 0 à 6 ;

ou le radical N(R6)(R7) représente un radical de formule générale

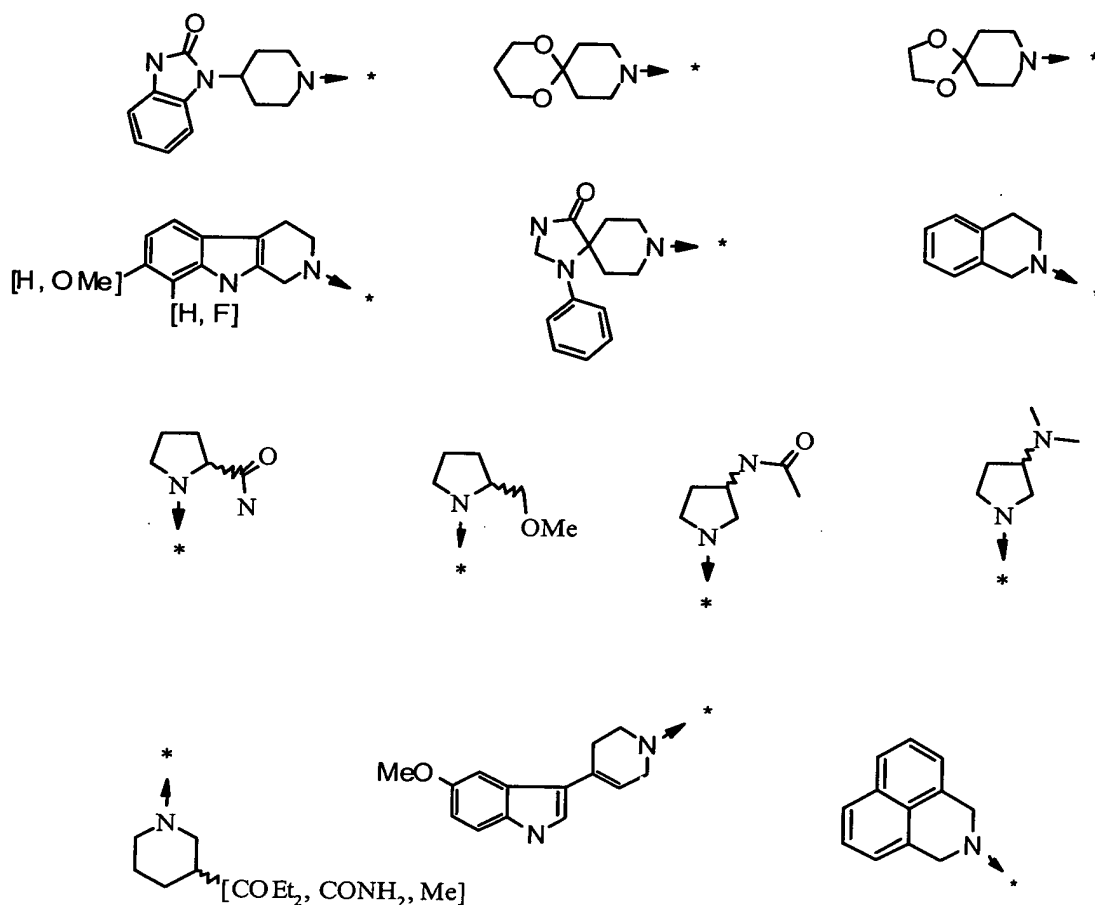


dans laquelle :

Z représente CH, O ou S ;

c représente un entier de 0 à 4 ;

5 ou encore le radical N(R6)(R7) représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



étant entendu que :

i) pour R2, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio,

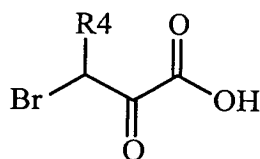
haloalkyle, alkényle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido,  $\text{SO}_2\text{N}$ , mono- ou di-alkylamino, aminoalkyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy, éthylènedioxy ou propylène ;

- 5    ii) pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy ;
- 10    iii) pour R6, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, haloalkoxy, aryle, aryloxy ou  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  ;
- 15    iv) pour R8, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro ou alkylthio ;
- 20    v) pour R9, lorsque le radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur le groupe aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, aryle carbocyclique, hydroxy, cyano ou nitro ;

ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- 25    1) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, d'une résine p-nitrophénylcarbonate de Wang avec un large excès de diamine symétrique de formule  $\text{R1-NH}_2$  ;
- 2) traitement, dans un solvant aprotique comme le dichlorométhane ou le diméthylformamide, de la résine isolée après l'étape 1) avec un isothiocyanate aromatique de formule  $\text{R2-N=C=S}$  ;

3) traitement, dans un solvant aprotique comme le dioxane ou le diméthylformamide, de la résine obtenue à l'étape 2) avec l'acide de formule générale (IV)



(IV)

dans laquelle le radical R4 est identique à celui qui a été défini dans la formule générale (I)c ;

5 4) couplage peptidique ;

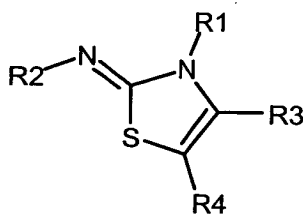
5) clivage de la résine dans des conditions acides ;

6) traitement dans des conditions basiques du produit obtenu après l'étape 5).

8. A titre de médicament, un produit selon l'une des revendications 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

10 9. Composition pharmaceutique comprenant à titre de principe actif un produit selon l'une des revendications 1 à 4 ou un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit.

10. Utilisation d'un produit de formule générale (I)



(I)

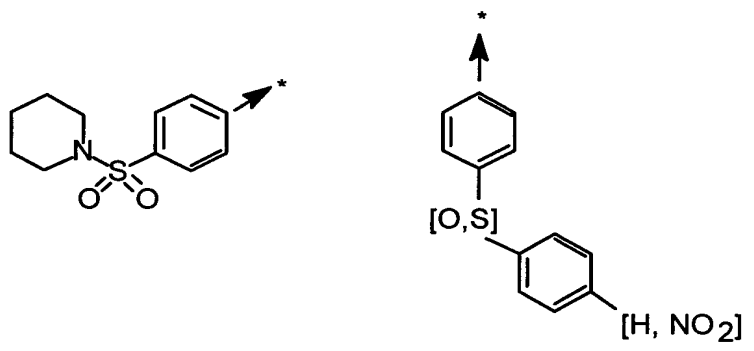
sous forme racémique, d'énantiomère ou toutes combinaisons de ces formes, dans laquelle :

15 R1 représente un radical amino(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)alkyle, aminoalkylarylalkyle, aminoalkylcycloalkylalkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)cycloalkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkylalkyle, cyclohexénylalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle carbocyclique

ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le radical aryle, *bis*-arylkyle, alkoxyalkyle, furannylalkyle ou tétrahydrofurannylalkyle ;

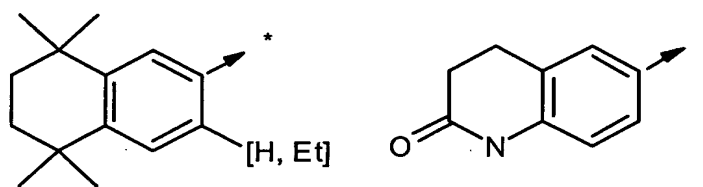
R2 représente un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué,

- 5 ou bien R2 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



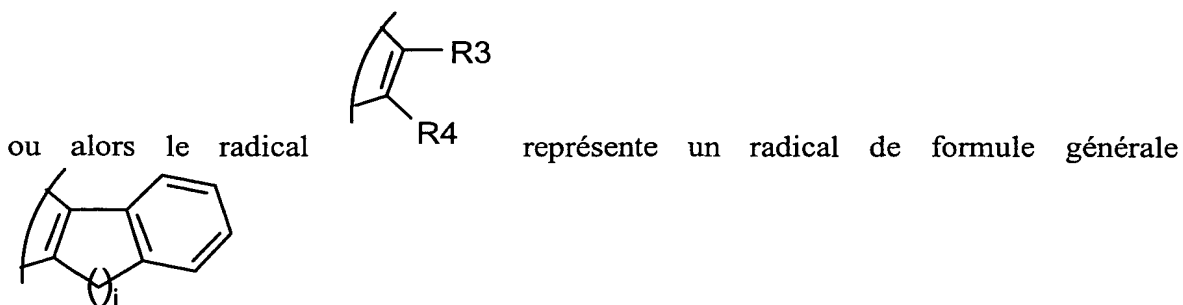
R3 représente un radical alkyle, adamantyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le groupe aryle,

ou R3 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



- 10 ou encore R3 représente un radical -CO-R5 ;

R4 représente H, alkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement situé sur le radical aryle ;



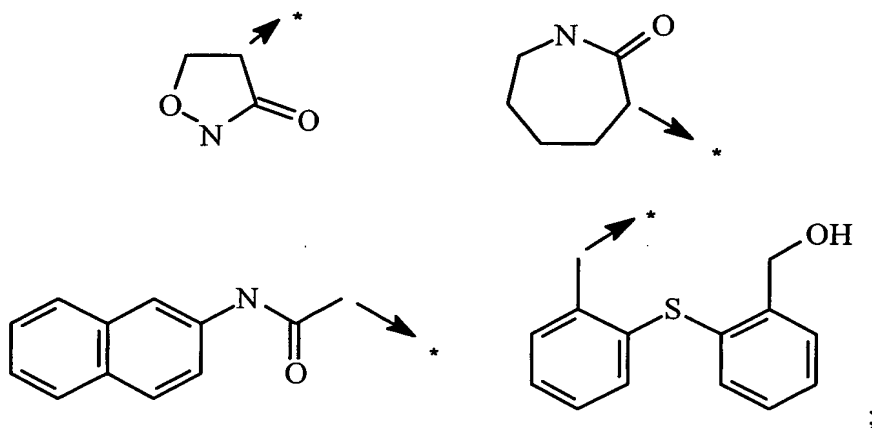
dans laquelle i représente un entier de 1 à 3 ;

R5 représente le radical N(R6)(R7) ;

R6 représente un radical (C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>)alkyle, cycloalkylalkyle, hydroxyalkyle, aryloxyalkyle, aralkyle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué sur le  
5 groupe aryle, aralkoxyalkylke, arylhydroxyalkyle, alkoxyalkyle, alkylthioalkyle, alkényle, alkynyle, cyclohexényle, cyclohexénylalkyle, alkylthiohydroxyalkyle, cyanoalkyle,

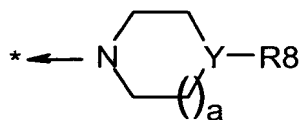
N-acétamidoalkyle, bis-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, di-arylalkyle éventuellement substitué sur les groupes aryle, morpholinoalkyle,  
10 pyrrolidinoalkyle, pipéridinoalkyle, N-alkylpyrrolidinoalkyle, oxopyrrolidinoalkyle, tétrahydrofurannylalkyle, N-benzylpyrrolidinoalkyle, N-alkylpipérazinylalkyle, N-benzylpipérazinylalkyle, N-benzylpipéridinylalkyle ou N-alkoxycarbonylpipéridinyle, ou R6 représente un radical (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un radical choisi parmi le groupe composé du radical  
15 hydroxy et d'un radical alkyle,

ou bien R6 représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



R7 représente H ou un radical alkyle, hydroxyalkyle, mono- ou di-aminoalkyle ou aralkyle ;

ou encore le radical -N(R6)(R7) représente le radical de formule générale suivante :



dans laquelle :

R8 représente H, alkyle, hydroxyalkyle, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, aralkyle éventuellement substitué sur le groupe aryle, alkényle, alkoxyalkyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, bis-arylalkyle, pipéridinyle, pyrrolidinyle, hydroxy, arylalkényle,

ou R8 représente  $-X-(CH_2)_b-R_9$  ;

R9 représente H ou un radical alkyle, alkoxy, aryloxy, aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué, morpholinyle, pyrrolidinyle, alkylamino ou  $N,N'-(alkyl)(aryl)amino$  ;

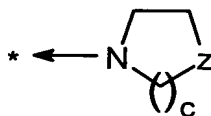
X représente CO, CO-NH ou  $SO_2$  ;

Y représente CH ou N ;

a représente 1 ou 2 ;

b représente un entier de 0 à 6 ;

ou le radical  $N(R_6)(R_7)$  représente un radical de formule générale

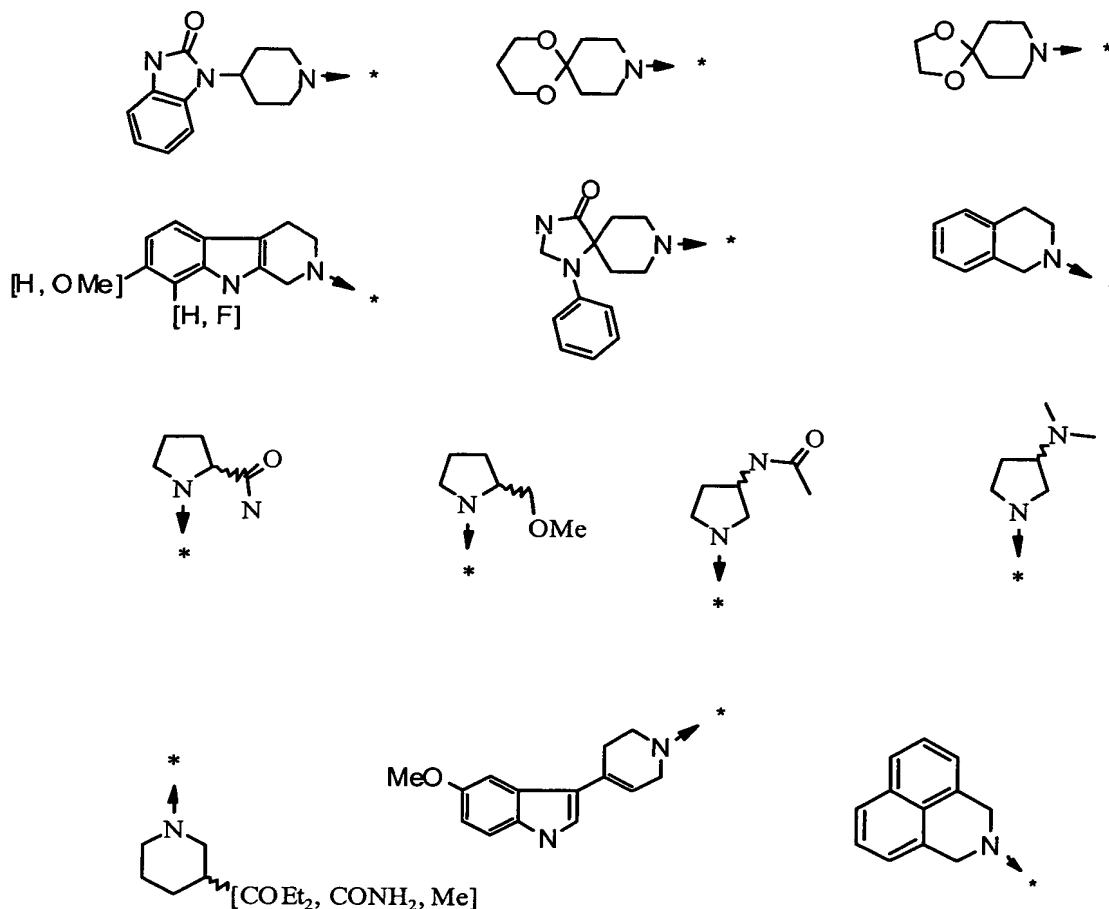


dans laquelle :

Z représente CH, O ou S ;

c représente un entier de 0 à 4 ;

ou encore le radical N(R6)(R7) représente l'un des radicaux représentés ci-dessous :



ou un sel d'un produit de formule générale (I).

étant entendu que :

- 5 i) pour R1, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy ou propylène ;
- 10 ii) pour R2, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, alkényle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, SO<sub>2</sub>N, mono- ou di-alkylamino, aminoalkyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, le cas échéant, être reliés

entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical méthylènedioxy, éthylènedioxy ou propylène ;

- iii) pour R3, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) (provenant d'un radical aryle ou aralkyle) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être, selon le cas, de 1 à 5 fois (outre la liaison  
5 qui le(s) relie au reste de la molécule), les radicaux aryle ou aralkyle carbocycliques peuvent être substitués de 1 à 5 fois sur le noyau aryle par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, hydroxy, alkoxy, haloalkyle, haloalkoxy, nitro, cyano, azido, mono- ou di-alkylamino, pyrrolidinyle, morpholinyle, aralkoxy ou aryle, deux substituants pouvant, la cas  
10 échéant, être reliés entre eux et former un cycle, par exemple en représentant ensemble un radical alkylènedioxy comptant de 1 à 3 atomes de carbone, tandis que les radicaux aryle ou aralkyle hétérocycliques de R3 peuvent être substitués de 1 à 2 fois sur le noyau par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ;
- iv) pour R4, lorsque le groupe aryle est substitué, il peut l'être de 1 à 5 fois (outre la  
15 liaison qui le relie au reste de la molécule) par des radicaux choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle ou alkoxy ;
- v) pour R6, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants  
20 éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, alkoxy, alkylthio, haloalkyle, haloalkoxy, aryle, aryloxy ou  $\text{SO}_2\text{NH}_2$  ;
- vi) pour R8, lorsque le(s) groupe(s) aryle(s) est (sont) substitué(s), il(s) peu(ven)t l'être de 1 à 5 fois (outre la liaison qui le(s) relie au reste de la molécule), les substituants  
25 éventuels sur les groupes aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, hydroxy, cyano, nitro ou alkylthio ;
- vii) pour R9, lorsque le radical aryle carbocyclique est substitué, il peut l'être de 1 à 5  
30 fois (outre la liaison qui le relie au reste de la molécule), les substituants éventuels sur le groupe aryle étant choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome halogène et d'un radical alkyle, haloalkyle, alkoxy, haloalkoxy, alkylthio, aryle carbocyclique, hydroxy, cyano ou nitro ;

ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable dudit produit pour préparer un médicament destiné à traiter les états pathologiques ou les maladies dans lesquels un (ou plusieurs) des récepteurs de la somatostatine est (sont) impliqué(s).

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que les états pathologiques ou les maladies à traiter sont choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires, la maladie de Cushing, les gonadotrophinomes et les prolactinomes, les effets secondaires cataboliques des glucocorticoïdes, le diabète insulino-dépendant, la rétinopathie diabétique, la néphropathie diabétique, le syndrome X, le phénomène de Dawn, l'angiopathie, l'angioplastie, l'hyperthyroïdie, le gigantisme, les tumeurs gastro-entéro-pancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, le VIPome, l'insulinome, la nésidioblastose, l'hyperinsulinémie, le glucagonome, le gastrinome et le syndrome de Zollinger-Ellison, le GRFome ainsi que le saignement aigu des varices œsophagiennes, les ulcères, le reflux gastro-œsophagien, le reflux gastro-duodénal, la pancréatite, les fistules entéro-cutanées et pancréatiques mais aussi les diarrhées, les diarrhées réfractaires du syndrome d'immunodépression acquise, la diarrhée chronique sécrétoire, la diarrhée associée avec le syndrome de l'intestin irrité, les diarrhées induites par la chimiothérapie, les troubles liés au peptide libérateur de gastrine, les pathologies secondaires aux greffes intestinales, l'hypertension portale ainsi que les hémorragies des varices chez des malades avec cirrhose, l'hémorragie gastro-intestinale, l'hémorragie de l'ulcère gastro-duodénal, le saignement des vaisseaux greffés, la maladie de Crohn, les scléroses systémiques, le dumping syndrome, le syndrome du petit intestin, l'hypotension, la sclérodermie et le carcinome thyroïdien médullaire, les maladies liées à l'hyperprolifération cellulaire comme les cancers et plus particulièrement le cancer du sein, le cancer de la prostate, le cancer thyroïdien ainsi que le cancer pancréatique et le cancer colorectal, les fibroses et plus particulièrement la fibrose du rein, la fibrose du foie, la fibrose du poumon, la fibrose de la peau, également la fibrose du système nerveux central ainsi que celle du nez et la fibrose induite par la chimiothérapie, et, dans d'autres domaines thérapeutiques, les céphalées y compris les céphalées associées aux tumeurs hypophysaires, les douleurs, les désordres inflammatoires comme l'arthrite, les accès de panique, la chimiothérapie, la cicatrisation des plaies, l'insuffisance rénale résultant d'un retard de croissance, l'hyperlipidémie, l'obésité et le retard de croissance lié à l'obésité, le retard de croissance utérin, la dysplasie du squelette, le syndrome de Noonan, le syndrome d'apnée du sommeil, la maladie de Graves, la maladie polykystique des ovaires, les pseudokystes pancréatiques et ascites, la leucémie, le méningiome, la cachexie cancéreuse, l'inhibition des H pylori,

le psoriasis, le rejet chronique des allogreffes ainsi que la maladie d'Alzheimer et enfin l'ostéoporose.

12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que les états pathologiques ou les maladies à traiter sont choisis parmi le groupe composé des états pathologiques ou des maladies qui suivent : l'acromégalie, les adénomes hypophysaires ou les tumeurs gastroentéropancréatiques endocriniennes dont le syndrome carcinoïde, et les saignements gastro-intestinaux.

10/615.431

212 302 8989

427.053-1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

